

Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.

Marcadores Clínicos de los Componentes del
Síndrome Metabólico y Sensibilidad a Insulina en
Jóvenes de 9 a 17 años

POR:

ROSA CONSUELO VILLEGAS VALLE

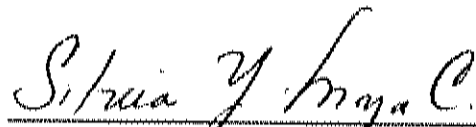
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

APROBACIÓN

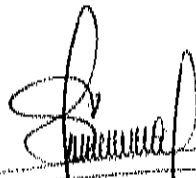
Los miembros del Comité designado para revisar la Tesis de Rosa Consuelo Villegas Valle la han encontrado satisfactoria, y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias, con Especialidad en Nutrición y Alimentos.



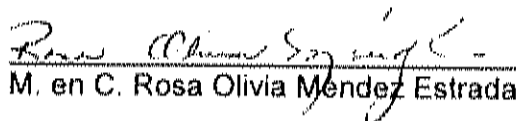
Dr. Mauro E. Valencia
Director de Tesis



Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena



Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez

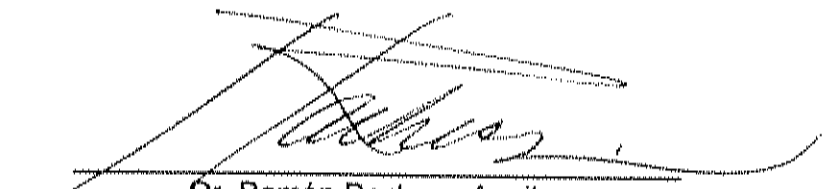


M. en C. Rosa Olivia Méndez Estrada

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permiten citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Se podrá solicitar permiso al Director del Centro o Jefe de la Dirección de Nutrición del CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C. Apartado Postal 1735, Hermosillo Sonora. C.P. 83000 México, para citas o consultas más completas con fines académicos. En otras circunstancias, se deberá solicitar permiso del autor.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis deberá dar los créditos a CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del Director de Tesis.



Dr. Ramón Pacheco Aguilar
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., por las facilidades necesarias para realizar este trabajo.

A la Agencia Internacional de la Energía Atómica (AIEA) por el apoyo económico brindado a este proyecto.

Al Dr. Mauro E. Valencia, por ser más que un Director de Tesis, un amigo; por sus comentarios y por toda la enseñanza que me ha brindado durante los años que he tenido el honor de trabajar con él.

A las Doctoras Silvia Moya Camarena y Martha Nydia Ballesteros, así como a la Maestra Rosa Olivia Méndez, por el interés que siempre mostraron en este proyecto y por sus observaciones que ayudaron siempre a mejorar este trabajo.

A la M. en C. Alma Elizabeth Robles Sardin, por ser mi amiga desde el principio, por apoyarme, por ayudarme siempre a mejorar mis procedimientos de investigación y por las risas que acompañaron mi trabajo. Muchas gracias por todo, amiga.

A la M. en C. Ana Cristina Gallegos Aguilar, por su valiosa colaboración en este trabajo.

Al M. en C. Rolando Giovanni Díaz Zavala, por el apoyo brindado en la fase experimental del proyecto.

A la p.L.N. Isabel Gardea Espino por su colaboración técnica en este trabajo.

DEDICATORIA

A esa mujer maravillosa que con su ejemplo constante me ha enseñado que la perseverancia, el esfuerzo, la paciencia siempre rinden frutos abundantes.

Gracias por acompañarme en cada paso de mi vida, y por apoyarme en cada proyecto que emprendo. Te adoro, mamá.

Esto también va para tí, amor, que has estado conmigo la mitad de mi vida y que espero me acompañes el resto de mis años. Gracias por darle sentido a mis esfuerzos.

Este trabajo está dedicado a ustedes. Los amo.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE CUADROS.....	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
RESUMEN	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES	2
Patofisiología del síndrome metabólico.....	2
Resistencia a insulina (RI).....	2
Obesidad y distribución de la grasa corporal.....	3
Componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes.....	4
Acumulación de grasa abdominal	4
Circunferencia de cintura (CC).....	5
Índice cintura/cadera (ICC)	5
Desórdenes bioquímicos.....	6
Alteraciones del metabolismo de la glucosa	6
Resistencia/sensibilidad a insulina.....	6
Dislipidemia.....	7
Hipertensión arterial	8
Nuevos marcadores de alteración metabólica.....	9
Adipocitocinas	9
Adiponectina	9
Leptina	10
<i>Acanthosis nigricans</i>	11
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14

OBJETIVOS	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
SUJETOS Y MÉTODOS	15
Selección de sujetos	15
Criterios de inclusión	15
Criterios de exclusión	15
Diseño del estudio y tamaño de muestra	16
Definiciones	17
Métodos de medición de las variables	17
Indicadores antropométricos	17
Peso	17
Talla	18
IMC, Z-IMC y % de sobrepeso	18
Circunferencia de cintura y cadera	19
Composición corporal	19
Absorciometría dual de rayos x (DXA) para estimación de grasa abdominal	19
Parámetros bioquímicos	20
Prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG)	20
Insulina en ayuno y sensibilidad a la insulina	20
Perfil lipídico	21
Adiponectina y leptina	21
Signos clínicos	22

Etapa de desarrollo puberal	22
Presión arterial	22
<i>Acanthosis nigricans</i> (AN)	22
Antecedentes familiares de diabetes.....	22
Nivel socioeconómico	22
Análisis estadístico.....	23
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES.....	52
REFERENCIAS.....	54

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Tamaño de muestra necesario para observar las correlaciones de los distintos marcadores con la circunferencia de cintura	17
Cuadro 2. Puntos de corte propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para cada criterio del síndrome metabólico en población pediátrica.....	18
Cuadro 3. Características físicas de los sujetos de estudio (n=131).....	24
Cuadro 4. Variables metabólicas en los sujetos de estudio (n=131).....	25
Cuadro 5. Parámetros físicos y bioquímicos de los sujetos según presencia de <i>Acanthosis nigricans</i>	28
Cuadro 6. Características metabólicas de los sujetos, según su nivel de leptina sérica (n=131)	30
Cuadro 7. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con la concentración de leptina sérica (transformada logarítmicamente).....	31
Cuadro 8. Características físicas de los sujetos de estudio en la submuestra (n=38)	33
Cuadro 9. Variables metabólicas en los sujetos de estudio (n=38).....	34
Cuadro 10. Características metabólicas de los sujetos, según su nivel de adiponectina	35
Cuadro 11. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con la concentración de adiponectina (transformada logarítmicamente).....	36
Cuadro 12. Características metabólicas de los sujetos, según su nivel de $ISI_{0,120}$	40
Cuadro 13. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con el índice de sensibilidad a insulina ($ISI_{0,120}$).....	41
Cuadro 14. Análisis de regresión múltiple para determinar variables asociadas al índice de sensibilidad a insulina ($ISI_{0,120}$) en la submuestra de sujetos (n=38)	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa por la prueba en ayuno y la prueba de tolerancia. ITG, intolerancia a la glucosa; GA, glucosa anterada; DX, diagnóstico	26
Figura 2. Correlación de la circunferencia de cintura medida a nivel de la cicatriz umbilical vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.	29
Figura 3. Correlación de la circunferencia de cintura medida en el punto medio entre la cresta ilíaca y la última costilla vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA	29
Figura 4. Correlación del logaritmo de leptina sérica vs. el logaritmo de la cantidad de grasa abdominal medida por DXA	32
Figura 5. Correlación del logaritmo de leptina sérica vs. el logaritmo del porcentaje de grasa medido por DXA.....	32
Figura 6. Correlación del logaritmo de la concentración de adiponectina sérica vs. la circunferencia de cintura medida a nivel de la cicatriz umbilical.	38
Figura 7. Correlación del logaritmo de la concentración de adiponectina sérica vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.....	38
Figura 8. Comparación entre el nivel medio de leptina sérica (ng/mL) y el número de componentes del síndrome metabólico en los sujetos	39
Figura 9. Comparación entre el nivel medio de adiponectina sérica ($\mu\text{g/mL}$) y el número de componentes del síndrome metabólico en los sujetos	39

RESUMEN

La obesidad en niños y adolescentes es un problema creciente en México y en el mundo. Relacionado a la obesidad se encuentra el síndrome metabólico (SM), el cual incluye obesidad central (circunferencia de cintura, CC), alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipidemia e hipertensión. Se ha visto también que las alteraciones en ciertas hormonas del tejido adiposo como Adiponectina y Leptina, y el desorden cutáneo *Acanthosis nigricans* (AN), podrían predecir estas alteraciones metabólicas. El objetivo de este trabajo fue encontrar los mejores marcadores de SM y sensibilidad a Insulina (SI) en jóvenes de 9-17 años. Se evaluaron parámetros bioquímicos, antropométricos, composición corporal y la presencia de AN en 131 jóvenes. Se observó la presencia de SM en el 15% de los sujetos (mujeres y hombres 14% vs. 17%, respectivamente, $p>0.05$). Doce sujetos presentaron intolerancia a la glucosa y dos diabetes. El 66% de los sujetos presentó AN, y éstos tuvieron valores diferentes de lípidos sanguíneos y SI comparados con los sujetos sin AN ($p<0.05$). Los sujetos con niveles altos de leptina y aquellos con niveles bajos de adiponectina tuvieron valores alterados en las variables metabólicas asociadas al SM, y tendieron a presentar algún componente del SM. Los mejores marcadores de SI (medida por ISI_{0,120}) fueron el Z-IMC, la grasa abdominal medida por DXA, el colesterol total, Leptina (log₁₀) y Adiponectina (log₁₀) ($R^2=0.73$). La AN fue un buen marcador del nivel de triglicéridos, c-HDL y SI, mientras que la CC fue buen marcador del nivel de adipocitocinas y de adiposidad central.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la obesidad infantil una enfermedad crónica porque se prolonga hasta la edad adulta (OMS, 2004; Burrows et al., 2005). La obesidad es un factor de riesgo del síndrome metabólico (Brooks et al., 2007), el cual consiste en un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluye obesidad central, alteraciones del metabolismo de la glucosa, dislipidemia e hipertensión (IDF, 2005). Esta definición fue publicada por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2005 para su aplicación internacional en población adulta (IDF, 2005; Zimmet et al., 2005). Actualmente existe una definición de síndrome metabólico para población pediátrica, publicada también por la IDF (Zimmet et al, 2007). Sin embargo, falta realizar estudios que permitan buscar nuevos marcadores y que además justifiquen la permanencia de los factores de riesgo ya incluidos.

Se ha visto que las alteraciones del síndrome metabólico son más comunes y severas en niños y adultos con obesidad central (abdominal). Éstas pueden detectarse por una serie de marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos. Además de los marcadores tradicionales de síndrome metabólico, actualmente se han encontrado otros como la *Acanthosis nigricans* y el nivel de adipocitocinas, que también pueden ayudar al diagnóstico de alteraciones metabólicas, y son fáciles de utilizar en la práctica clínica.

La detección temprana de anormalidades metabólicas en niños con obesidad es importante debido a que en esta etapa las intervenciones adecuadas pueden prevenir la prolongación de la obesidad hasta la edad adulta. El conocimiento de las relaciones entre la obesidad, tipo de obesidad y los diversos marcadores metabólicos permitirá detectar fácilmente a los niños en riesgo y aplicar los tratamientos preventivos y/o correctivos pertinentes.

ANTECEDENTES

Patofisiología del síndrome metabólico

Dos de las categorías etiológicas principales del síndrome metabólico son: resistencia a insulina y obesidad y distribución de la grasa corporal (Grundy et al., 2004). Aunque no se sabe cuál precede a la otra, se han propuesto mecanismos que relacionan a ambas entre sí y con otras etiologías (Lebovitz, 2006).

Resistencia a insulina (RI)

La resistencia a insulina (RI) es una condición en la cual la habilidad de la insulina para disminuir los niveles circulantes de glucosa está alterada (Chavez y Henry, 2006). Ésta se produce debido a la combinación de susceptibilidad genética, factores ambientales y estilo de vida (Lebovitz, 2006).

La RI y la secreción alterada de insulina determinan la progresión de tolerancia normal a glucosa (TNG) a tolerancia alterada a glucosa (TAG), y finalmente a diabetes tipo 2 (DT2) (Lebovitz, 2006). En sujetos con insulino-resistencia, se produce insulina que se une a su receptor; sin embargo, la señalización intracelular (probablemente a través de fosfoinositol-3-cinasa, PI3K) es más débil (Lebovitz, 2006). Cuando se está desarrollando RI, las células β inicialmente incrementan la producción de insulina para compensar la hiperglicemia, manteniéndose la normoglicemia (Lebovitz, 2006). En esta etapa, la medición de glucosa en ayuno (GA) usualmente permanece dentro de los límites normales (Chavez y Henry, 2006), pero aparece TAG e hiperinsulinemia (Lebovitz, 2006). La demanda persistente sobre las células β , aumenta su apoptosis, y ya no pueden compensar la RI (Lebovitz, 2006). En este punto, la

internalización de la glucosa en los tejidos blanco se reduce y aumenta su nivel plasmático. Por último, se establece la DT2 (Lebovitz, 2006).

Obesidad y distribución de la grasa corporal

Se sabe que los individuos con obesidad central tienen mayor probabilidad de desarrollar otros factores de riesgo cardiovascular relacionados a obesidad (Herd et al., 2001; Okamoto et al., 2006). La mayoría de las investigaciones han concluido que la cantidad de grasa visceral (omental y mesentérica) está más asociada a anomalías metabólicas que la grasa subcutánea o total, con algunas excepciones (Jensen, 2006).

Actualmente existe dos teorías que tratan de explicar el mecanismo por el cual la grasa visceral confiere un mayor riesgo metabólico. Muchos autores proponen que los ácidos grasos libres (AGL) liberados por la grasa visceral en la vena porta son clave para este aumento de riesgo metabólico (Kortelainen y Sarkioja, 2001). Los AGL tienen la capacidad de alterar el metabolismo y la acción de la insulina, así como de aumentar la síntesis de lipoproteínas y la gluconeogénesis (Kortelainen y Sarkioja, 2001). A esto se le conoce como "teoría portal" (Bergman et al, 2006), y tiene un enfoque cuantitativo. En este sentido, se ha visto que a mayor cantidad de grasa visceral se liberan más AGL (Jensen, 2006). Así mismo, se ha observado que la grasa visceral presenta mayor actividad lipolítica que la grasa subcutánea, aunada a la disminución de la actividad antilipolítica de la insulina (Rattarasarn, 2006).

La otra teoría propone que los cambios cualitativos en el tejido adiposo visceral podrían determinar las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome metabólico (Patel et al., 2007). Esta teoría habla del papel de las adipocitocinas (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral α , resistina, adiponectina), las cuales se han asociado consistentemente a una reducción en la sensibilidad a insulina (Bergman et al, 2006).

Algunos grupos de investigadores consideran que la RI que se presenta en sujetos con historia familiar de DT2, se debe más a la tendencia a acumular grasa visceral que al defecto genético del metabolismo de la glucosa (Rattarasarn, 2006).

Componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes

Los componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes son, en su mayoría, iguales a los de adultos. Además de éstos, recientemente se han identificado otros marcadores de alteraciones metabólicas cuya inclusión en la definición de síndrome metabólico en población pediátrica no está suficientemente sustentada con evidencias científicas.

Acumulación de grasa abdominal

Como se mencionó anteriormente, la obesidad central (acumulación de grasa abdominal) está más asociada a anormalidades metabólicas que la grasa subcutánea o total. Por esta razón se han buscado índices prácticos para definir este tipo de obesidad.

Existe una gran cantidad de técnicas para medir la acumulación de grasa abdominal y/o sus componentes. Los métodos de referencia para cuantificar grasa visceral son la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética de imágenes (RMI) y la absorciometría dual de rayos X (DXA) (Radman, 1998). Debido a su costo alto y disponibilidad limitada (Radman, 1998), los índices desarrollados para definir obesidad en el síndrome metabólico (Bosy-Westphal, 2006) son la circunferencia de cintura (CC) y el índice cintura/cadera (ICC) (Bosy-Westphal, 2006).

Circunferencia de cintura (CC). La CC es un índice sencillo y apropiado para reflejar la acumulación de grasa visceral (Bosy-Westphal et al., 2006) en niños y adultos (Blackett et al., 2005). En ambos casos, refleja mejor que el ICC la cantidad de grasa visceral, la sensibilidad a insulina y la tolerancia a la glucosa (Cisneros-Tapia, 2004; Asayama et al., 2002). En niños, la CC ha mostrado ser el mejor predictor de sobrepeso (Maffeis et al., 2001) y síndrome metabólico, relacionándose más a muchos factores de riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal (IMC) (Esmailzadeh et al., 2006).

Actualmente no se cuenta con puntos de corte exactos para definir CC normal o elevada en niños y adolescentes. Se ha propuesto el punto de corte en el percentil 90 para definir CC elevada, según edad y sexo (Esmailzadeh et al., 2006; Hirschler et al., 2005). Esto porque los niños en ese percentil tienen más probabilidad de presentar múltiples factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (EC) (Esmailzadeh et al., 2006; Hirschler et al., 2005). Sin embargo, ya que las circunferencias cambian con la estatura y edad, se considera difícil encontrar el índice antropométrico adecuado para evaluar acumulación de grasa visceral (Asayama et al., 2002).

Índice cintura/cadera (ICC). Aunque el ICC se considera un buen marcador de grasa visceral en adultos, en niños y adolescentes no existe correlación entre ésta y el ICC (Semiz et al. 2007). Además, disminuye con la edad, desalentando su uso como un estándar (Kortelainen y Sarkioja, 2001; Asayama et al., 2000; Asayama et al., 2002). Gracias a estas observaciones, se ha propuesto un nuevo índice de distribución de grasa corporal basado en ICC, ajustado por estatura: el ICC/Talla (Asayama et al., 2000; Asayama et al., 2002). En niños de 6 a 15 años, el z-ICC/Talla fue buen índice de distribución de la grasa corporal, independientemente de la edad (Asayama et al., 2000). Sin embargo, se necesitan mayores estudios para validar su uso como un índice de acumulación de grasa visceral.

Desórdenes bioquímicos

Alteraciones del metabolismo de la glucosa. La prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) consiste en administrar una solución de glucosa de concentración conocida a un paciente en ayuno, y tomar muestras sanguíneas antes de la ingestión y a las 2 horas (Medline INS, 2006). Aunque se ha aplicado en la práctica clínica desde hace casi 90 años para diagnosticar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, recientemente su utilidad se ha puesto en duda (Davidson, 2002). Se dice que no puede diagnosticar nada que no pueda conocerse por otros métodos, y que existen muchos estudios que no encuentran asociación entre los valores obtenidos por la POTG y riesgo de enfermedades metabólicas (Davidson, 2002)

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) basó el diagnóstico de diabetes en un valor de glucosa en ayuno (GA) >126 mg/dL (7.0 mmol/L) (ADA, 1997; Jesudason et al., 2003). Sin embargo, se ha visto que en niños y adolescentes existe alta prevalencia de intolerancia a la glucosa (ITG), la cual no es detectable por las pruebas en ayuno (Sinha et al., 2002, Love-Osborne et al., 2006). Por el contrario, la prevalencia de alteración en GA es muy baja, presentándose sólo en los sujetos con diabetes (Sinha et al., 2002). Esto indica que la GA se altera en etapas avanzadas de diabetes, por lo que representa un método muy insensible para detectar ITG (Sinha et al., 2002).

Resistencia/sensibilidad a insulina. El estándar de oro para evaluar resistencia/sensibilidad a insulina es la técnica del *clamp* hiperinsulinémico-euglicémico, aunque es un procedimiento complejo y caro (Chavez y Henry, 2006; Radikova, 2003). Por este motivo, se han diseñado índices de RI correlacionando valores de parámetros como glucosa e insulina con los datos del *clamp* (Radikova, 2003). Los índices de sensibilidad a insulina se calculan a partir de mediciones en ayuno, o de valores obtenidos durante una POTG (Radikova, 2003). Los ejemplos más comunes de los primeros son: la

Evaluación de Resistencia a Insulina por el Modelo Homeostático (HOMA-IR) y el Índice Cuantitativo de Revisión de Resistencia a Insulina (QUICKI) (Radikova, 2003). Los índices basados en datos obtenidos durante una POTG son los índices de Matsuda, Fiore, Cederholm, Gutt, Avignon y Stumvoll, entre otros (Radikova, 2003).

Los índices de sensibilidad a insulina son ampliamente utilizados en estudios epidemiológicos, aunque no existen puntos de corte que definan RI en niños y adolescentes (Radikova, 2003). Sin embargo, algunos autores han intentado generar dichos puntos de corte para el HOMA-IR en niños caucásicos y asiáticos (Tresaco B et al., 2005; García-Cuartero B, et al., 2007).

Dislipidemia. Se ha sugerido que la relación entre síndrome metabólico y EC puede ser la dislipidemia (Kohen-Avramoglu et al., 2003). En sujetos con adiposidad central, ésta incluye altos niveles de triglicéridos (TG), bajos niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) e incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas altamente aterogénicas (Herd et al., 2001; Sarti y Gallaguer, 2006). A esta conjunto se conoce como "fenotipo aterogénico de lipoproteínas" (Herd et al., 2001).

Algunas relaciones matemáticas entre los componentes tradicionales del perfil lipídico pueden ayudar a predecir fácilmente alteraciones del metabolismo de la glucosa. Por ejemplo, la relación TG/c-HDL es capaz de predecir la sensibilidad a insulina tanto en niños como en adultos (McLaughlin et al., 2003; Brehm et al., 2004). Para esta relación un valor ≥ 3.0 indica menor sensibilidad a insulina y mayor cantidad de grasa visceral (ambos parámetros en mg/dL) (Hannon et al., 2006). Además, es un buen indicador del tamaño de las partículas de LDL (Maruyama et al., 2003).

En niños con obesidad, la dislipidemia se correlaciona al grado de RI (Steinberger, 2003). Si además del sobrepeso hay baja sensibilidad a insulina, se presentan niveles mayores de TG y relación colesterol total (CT)/c-HDL, así como bajo nivel de c-HDL, que en aquéllos con obesidad, pero sensibles a

insulina (Burrows et al., 2005). Ya que los niveles reducidos de c-HDL predicen la presencia de EC en adultos, bajos niveles en la niñez podrían incrementar el riesgo cardiovascular temprano (Blackett et al., 2005). Se ha visto que la disminución del c-HDL y HDL relacionada a la obesidad comienza entre los 5 y 9 años, aunque otros la asocian al desarrollo puberal (Blackett et al., 2005). Esto sugiere que dichos cambios podrían estar ligados a las hormonas sexuales (Blackett et al., 2005).

Ya que se han visto que los niveles adversos de lípidos en la niñez persisten hasta la edad adulta (Kohen-Avramoglu et al., 2003), es importante su determinación en la infancia. Sin embargo, aunque existen valores límite para los lípidos sanguíneos según la edad, no existen por etapa de desarrollo (Esmailzadeh et al., 2006). Esto puede provocar un diagnóstico erróneo en sujetos con concentración alterada de lípidos sanguíneos (Esmailzadeh et al., 2006).

Hipertensión arterial

El signo clínico primordial de síndrome metabólico es la hipertensión arterial, porque se sabe que es un factor de riesgo importante para morbilidad y mortalidad cardiovascular (Bog-Hansen et al., 2003). En niños de 6 a 13 años la presión arterial está aumentada en el 25% de los individuos con obesidad (Hirschler et al., 2002). La distribución de la grasa corporal puede también determinar la actividad simpática del sistema nervioso central. La actividad simpática aumenta en sujetos con mayor obesidad visceral (Morse et al., 2005), y por consiguiente, aumenta también la presión arterial (Morse et al., 2005).

Aunque la insulina normalmente tiene un efecto vasodilatador, en los sujetos con obesidad éste se encuentra bloqueado debido a la RI (Morse et al., 2005). Un estudio factorial del síndrome metabólico, arrojó que la presión sanguínea se agrupa con la insulina para formar un factor independiente (Chen et al., 1999). Esto sugiere que la presión arterial se relaciona a otros

componentes del síndrome a través de hiperinsulinemia/resistencia a insulina (Chen et al., 1999).

La RI también se asocia a mayor secreción de adipocitocinas, lo que puede provocar disfunción endotelial, inflamación vascular, perfil lipídico anormal e hipertensión (Morse et al., 2005). Este último efecto pudiera ser un vínculo importante entre obesidad, hiperleptinemia, tono simpático renal aumentado e hipertensión (Morse et al., 2005).

Nuevos marcadores de alteración metabólica

Adipocitocinas

Los adipocitos sintetizan proteínas (adipocitocinas) que entre otras funciones, influyen en el peso corporal, la resistencia a insulina, diabetes y aterosclerosis (Lau et al., 2005). De las adipocitocinas, la leptina y la adiponectina han sido ampliamente estudiadas, debido a que están involucradas en el metabolismo energético (Meier y Gressner, 2004).

Leptina. A diferencia de la adiponectina, la mayoría de los humanos con obesidad presentan una característica cantidad elevada de leptina, lo que sugiere resistencia a su acción (Meier y Gressner, 2004; Stanley et al., 2005). Esta condición produce hipogonadismo y obesidad mórbida (Meier y Gressner, 2004; Stanley et al., 2005).

En niños y adolescentes se encontró asociación significativa entre leptina y RI (Chu et al., 2003; Steinberger et al., 2003). La RI y la obesidad abdominal se asociaron también a concentraciones bajas del receptor soluble de leptina, y a una baja proporción leptina unida/libre (Meier y Gressner, 2004). En niños con obesidad se han encontrado niveles mayores de leptina y menores de receptor soluble que en sujetos de peso normal, de la misma edad, género y etapa de

desarrollo (Reinehr et al., 2005). Cuando estos niños reducen su peso, los cambios en los niveles de leptina y receptor se relacionan a los cambios en el peso y grasa corporal (Reinehr et al., 2005). Esto demuestra que la alteración en los niveles de leptina y su receptor, son consecuencias más que causas de la obesidad (Reinehr et al., 2005).

Adiponectina. Aunque la adiponectina se produce en las células adiposas, su concentración es inversamente proporcional a la obesidad (Brooks et al., 2007), aún a edad temprana (Okamoto et al., 2006; Bacha et al., 2004). En individuos jóvenes, la hipoadiponectinemia se asocia a adiposidad visceral y síndrome metabólico (Bacha et al., 2004; Ogawa et al., 2005). En este sentido, individuos con mayor cantidad de grasa visceral tienen menores niveles de adiponectina que aquellos con menor grasa visceral, aún con el mismo índice de masa corporal (IMC) o grasa total (Whitehead et al., 2006; Brooks et al., 2007). Por ello, la CC se relaciona más que el IMC a los niveles de adiponectina (Huang et al., 2004).

Un nivel bajo de adiponectina en circulación es un factor determinante en la RI (Brooks et al., 2007). Por ello, en varios estudios la adiponectina se correlaciona negativamente con la RI (Stanley et al., 2005). En niños mexicanos, tanto sanos como con diabetes, se observó una fuerte asociación entre el nivel de adiponectina e insulina en ayuno y RI (Cruz et al., 2004). Se ha visto también que el nivel de adiponectina es predictor de la sensibilidad a insulina independientemente de la grasa visceral, leptina y raza (Lee et al., 2006). Por lo tanto, pudiera utilizarse como un marcador de sensibilidad a insulina (Chandran et al., 2003).

Acanthosis nigricans

La *Acanthosis nigricans* (AN) es un desorden cutáneo caracterizado por el engrosamiento e hiperpigmentación de la piel (Hermanns-Le et al., 2002), la cual toma un color café y textura aterciopelada (Stulberg y Clark, 2003). Las lesiones aparecen en el cuello o los pliegues corporales (axilas, debajo de los senos, ingle) (Stulberg y Clark, 2003). Sin embargo, la parte posterior del cuello se usa con mayor frecuencia para su detección, ya que es la más comúnmente afectada (Yamazaki et al., 2003).

No se conoce el mecanismo por el cual la resistencia a insulina causa AN. Sin embargo, se cree que la cantidad excesiva de insulina sérica interactúa con los receptores (IGFR) del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1) en los tejidos periféricos, lo que acelera la proliferación de los queratinocitos y fibroblastos (Hermanns-Lé et al., 2004).

La presencia de AN es común en jóvenes, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de diabetes en adultos (Stoddart et al., 2002). Está presente en un 60-90% de jóvenes con DT2, especialmente afroamericanos e hispanos (Stulberg y Clark, 2003; Singh et al., 2004). Por ello, se le ha propuesto como un marcador simple, no invasivo y gratuito para detectar riesgo de enfermedades relacionadas a hiperinsulinemia (Stoddart et al., 2002).

La AN precede a la RI detectable por POTG y persiste en su fase descompensada, aún cuando los niveles de insulina permanezcan normales o bajos (Ten y Maclaren, 2004). Niños con obesidad y AN presentan mayor intolerancia a la glucosa, RI e hiperinsulinemia comparados con aquellos sin AN (Yamazaki et al., 2003; Bonet Serra et al., 2004; Cisneros-Tapia et al., 2005). Sin embargo, también se ha visto que midiendo la RI por *clamp*, la AN no es el principal determinante de la varianza en la RI, sino la adiposidad corporal (Kobaissi et al., 2004).

La adiposidad central y total se ha relacionado a AN. Individuos con AN presentan mayores valores de CC e ICC comparados con los que no la tienen (Stoddart et al., 2002). En cuanto a IMC, se ha visto AN hasta cuatro veces más en individuos con IMC alto (sobrepeso u obesidad) que en aquellos con un IMC normal (Stoddart et al., 2002).

JUSTIFICACIÓN

Los diversos marcadores de alteración metabólica son útiles para detectar riesgo de enfermedades a edad temprana. El encontrar marcadores mejores y más rápidos permitirá realizar intervenciones más efectivas y corregir a tiempo las condiciones que pudieran generar enfermedades graves en la edad adulta. Esto significará menores costos en salud tanto para los pacientes como para los servicios públicos de salud.

Se ha visto que la obesidad es el factor principal que conduce a alteraciones metabólicas en niños y adolescentes. En general, los marcadores de alteración metabólica se asocian a obesidad abdominal. Por ello, el principal objetivo de los programas de intervención debe ser la reducción de peso y la modificación del estilo de vida. Con ello se reducirá el número de jóvenes cuya obesidad progresa hasta la edad adulta; disminuyéndose entonces la morbi-mortalidad por enfermedades crónico-degenerativas.

Es importante ampliar los estudios que permitan identificar nuevos marcadores sencillos y rápidos que puedan utilizarse en el ámbito clínico y poblacional. Así mismo, se debe corroborar la utilidad de los marcadores que recientemente se han identificado, pero cuyos resultados todavía son controversiales (por ejemplo, las adipocitocinas). En este sentido, es necesario implementar un conjunto de marcadores a evaluarse de manera estándar en la práctica clínica en nuestro país. De esta manera se podrían estimar con facilidad las prevalencias de alteraciones metabólicas en niños y desarrollar estrategias de prevención.

La mayoría de los estudios que describen la relación de los diversos marcadores con anormalidades metabólicas se han realizado en población caucásica o asiática. Por lo tanto, se requiere incrementar los estudios en hispanos, especialmente por el riesgo de enfermedades metabólicas que conlleva nuestra etnicidad.

HIPÓTESIS

En jóvenes, los mejores marcadores clínicos de síndrome metabólico y sensibilidad a insulina son la acumulación de grasa abdominal, la *Acanthosis nigricans* y los niveles alterados de adipocitocinas, debido a su estrecha relación con el metabolismo de la glucosa.

OBJETIVOS

Objetivo general

Seleccionar los mejores marcadores de síndrome metabólico y sensibilidad a insulina en jóvenes de 9-17 años.

Objetivos específicos

1. Comparar la presencia de síndrome metabólico y sus componentes en jóvenes de 9 a 17 años por medio de la definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicada en 2007 (Zimmet et al, 2007).
2. Determinar la sensibilidad a insulina
3. Evaluar la acumulación de grasa abdominal (circunferencia de cintura, absorciometría dual de rayos X).
4. Cuantificar el nivel de leptina y adiponectina sérica.
5. Identificar la presencia de *Acanthosis nigricans* en cuello.
6. Conocer la utilidad de los anteriores marcadores como predictores de alteraciones metabólicas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Selección de sujetos

Se seleccionaron participantes entre niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad que asistieron a consulta externa del Hospital Ignacio Chávez, referidos por médicos de la Institución. Se incluyeron también niños de peso normal invitados a partir de la población general, para completar el tamaño de muestra requerido para observar asociaciones entre las variables. Se solicitó a los padres o tutores el consentimiento para la participación de sus hijos. El protocolo fue aprobado por los comités de ética de CIAD y del Hospital Ignacio Chávez.

Criterios de inclusión

Se eligieron jóvenes aparentemente sanos de 9 a 17 años de edad, tanto con IMC normal, así como con sobrepeso u obesidad (IMC > percentil 85 para su sexo y edad) (CDC, 2000).

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a los sujetos que presentaron las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Enfermedades que pudieran alterar los resultados de algunas pruebas, como hiper o hipotiroidismo
- Decisión de no continuar en el estudio.

Diseño del estudio y tamaño de muestra

Este estudio tuvo un diseño transversal.

El tamaño de muestra se calculó con una fórmula diseñada para estudios transversales correlacionales (Aguilar-Barrojas, 2005):

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \text{Ln}[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

donde:

$Z\alpha$ =Valor de Z crítico correspondiente al nivel de significancia al 100%

$Z\beta$ =Valor de Z crítico correspondiente al poder de la prueba al 100%

Ln =Logaritmo natural o neperiano

r =Valor del coeficiente de correlación que se supone existe en la población.

Para calcular el tamaño de muestra, se buscaron las correlaciones previamente observadas para cada marcador de alteración metabólica y CC (Cuadro 1). El tamaño de muestra mayor requerido para observar alguna de las correlaciones fue de 130, el cual se consideró el tamaño de muestra de este estudio.

Cuadro 1. Tamaño de muestra necesario para observar las correlaciones de los distintos marcadores con la circunferencia de cintura.

Variable	r observada	N
ISI _{0,120}	-0.33	70
PAD	0.49	30
Triglicéridos	0.23	91
c-HDL	-0.41	44
<i>Acanthosis nigricans</i>	0.45	33
Leptina	0.70	13
Adiponectina	-0.24	130

Fuente: Cisneros-Tapia, 2004; Ogawa et al., 2005.

Definiciones

En este estudio se estimó la presencia de síndrome metabólico en los sujetos utilizando la nueva definición propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) para población pediátrica (Zimmet et al, 2007). Su principal característica es que propone distintos puntos de corte para cada criterio a considerar, según tres rangos de edad (Cuadro 2).

Métodos de medición de las variables

Indicadores antropométricos

Peso. El peso se midió según la técnica de Gibson (Gibson, 2005), utilizando una balanza electrónica digital con capacidad de 0 a 150± 0.05 kg. (AND FV-150 KA1; A&D Co. Japón).

Cuadro 2. Puntos de corte propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2007) para cada criterio del síndrome metabólico en población pediátrica.

	Grupo de edad (años)		
	6-<10	10-<16	16+ (Criterios para adultos)
Glucosa en ayuno	≥100 mg/dL. ó diagnóstico DT2	≥100 mg/dL. ó Diagnóstico DT2	≥100 mg/dL ó diagnóstico DT2
Presión arterial	Sistólica ≥130 ó diastólica ≥85 mmHg	Sistólica ≥130 ó diastólica ≥85 mmHg	Sistólica ≥130 ó diastólica ≥85 mmHg. ó tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada
Triglicéridos	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL ó tratamiento específico para hipertrigliceridemia
HDL-c	<40 mg/dL	<40 mg/dL	<40 mg/dL hombres <50 mg/dL mujeres, ó tratamiento específico para bajo HDL-c
Circunferencia de cintura	≥ Percentil 90	≥Percentil 90 ó punto de corte de adulto si es menor	CC ≥ 94 cm para hombres europeos y ≥80 cm para mujeres europeas, o valores específicos según etnicidad

DT2, diabetes tipo 2, CC, circunferencia de cintura. El diagnóstico de síndrome requiere la presencia de obesidad central más otros dos factores de riesgo.

Talla. Se midió por la técnica de Gibson (Gibson, 2005), utilizando un estadiómetro Holtain, con capacidad de medición de 0 a 210 ± 0.1 cm (Holtain stadiometer, Holtain LTD. UK).

IMC, Z-IMC, % de sobrepeso. El Índice de Masa Corporal (kg/m^2), se calculó a partir de las mediciones de peso y talla. Utilizando el software Epi Info 2002 (CDC Atlanta, 2002) se ubicó a los individuos según su percentil para el IMC en

sexo y edad, así como el puntaje Z para el IMC. El porcentaje de sobrepeso se calculó dividiendo el peso del individuo entre el peso esperado para su edad y sexo, multiplicándolo posteriormente por 100.

Circunferencia de cintura y cadera. La circunferencia de cintura se midió en dos sitios: a la altura de la cicatriz umbilical, y en el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca y justo sobre la cresta iliaca (OMS, 2006b). Las mediciones se realizaron con el sujeto en posición supina. La circunferencia de cadera se midió en la parte más prominente de los glúteos (Gibson, 2005). Para realizar las mediciones se utilizó una cinta de fibra de vidrio para antropometría (Lafayette Instruments Company Inc., Japan). Posteriormente, se calculó el índice cintura cadera por la división de ambas circunferencias.

Composición corporal

Absorciometría dual de rayos X (DXA). Para la estimación de grasa total y abdominal se utilizó una unidad de absorciometría dual de rayos X (DXA) (Lunar DPX-MD+; GE Lunar Corporation, WI, EUA) para estimar la grasa corporal total, la masa ósea corporal, y la cantidad de grasa abdominal. En el software de este equipo se ha diseñado una región de interés (ROI) modificada de grasa central abdominal. Esta área incluye el tejido de la vértebra lumbar L2, extendiéndose lateralmente al extremo exterior de la caja torácica e inferiormente hasta la parte superior de las crestas iliacas (Carey et al., 1996). Esta región excluye el área lateral a la caja torácica, la cual se ha sugerido contiene el 30% de la grasa subcutánea abdominal.

Parámetros bioquímicos

Prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG). Se tomaron muestras sanguíneas antes de la ingestión de una carga de 75 g de glucosa (Glutol; Paddock Lab Inc. MN, USA) y a las 2 horas. Éstas se analizaron posteriormente por el método de glucosa oxidasa (Beckman Glucose Analyzer System; Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA). Los criterios de diagnóstico de diabetes fueron los de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2000).

Insulina en ayuno y sensibilidad a la insulina. La insulina en plasma se determinó por radioinmunoensayo por el procedimiento de Coat-A-Count (Iso-Data incorporated, IL USA). Los índices para estimar la resistencia insulina fueron el $ISI_{0,120}$ (Gutt et al., 2000), y el HOMA-RI (Matthews, 1985), según las siguientes fórmulas:

$$ISI_{0,120} = \frac{75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0.19 \times PC}{120 \times \log\left(\frac{I_0 + I_{120}}{2}\right) \times [G_0 + G_{120}] / 2}$$

donde:

G_0 =Valor de glucosa en ayuno (mg/dL)

G_{120} =Valor de glucosa 2 h (mg/dL)

I_0 =Valor de insulina en ayuno (μ U/mL)

I_0 =Valor de insulina 2h (μ U/mL)

PC=Peso corporal (kg)

$$HOMA_{IR} = \frac{I_0 \times G_0}{22,5}$$

donde:

I_0 =valor de insulina en ayuno (mIU/L)

G_0 =valor de glucosa en ayuno (mmol/L)

Perfil lipídico. Se tomaron muestras de sangre de la vena antecubital después de 12-14 horas de ayuno. Las muestras se colectaron en tubos evacuados al vacío (Becton Dickinson V.S. SST GEL) con un activador de coágulo. El suero se obtuvo por centrifugación a 1600 x g por 20 minutos a 4°C (CS6R Centrífuga Beckman, Instruments Palo Alto, CA). Se tomó una alícuota de suero para el análisis inmediato de colesterol total y triglicéridos.

El colesterol total, triglicéridos (Wahlefeld, 1974) y las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) se midieron enzimáticamente mediante paquetes analíticos comerciales (Boehringer, Mannheim, Germany). Para cada análisis se utilizaron los sueros comerciales certificados Precinorm U, Precinorm L (Siedel, 1981) y Precilip L (Sigma Diagnostics, St. Louis, Missouri).

Las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), se determinaron después de la precipitación de lipoproteínas con apo-B con heparina de sodio y cloruro de manganeso según el método de Warnick (Warnick et al., 1978). Las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), se estimaron utilizando la fórmula de Freidewall (Freidewall, 1972), donde:

$$c\text{-LDL} = \text{Colesterol}_{\text{total}} - (VLDL + HDL), \text{ y}$$

$$VLDL = \frac{\text{Triglicéridos}}{5}$$

Se calculó también la relación TG/HDL dividiendo el valor obtenido de los triglicéridos (mg/dL) por el valor de c-HDL (mg/dL).

Adiponectina y Leptina. La adiponectina sérica se determinó por radioinmunoensayo (HUMAN ADIPONECTIN RIA KIT - 125 TUBES, Cat. # HADP-61HK; LINCO Research, St. Charles, Missouri, USA). Por el mismo método se determinó la cantidad de leptina sérica (HUMAN LEPTIN RIA KIT – 125 TUBES, LINCO Research, St. Charles, Missouri, USA).

Signos clínicos

Etapa de desarrollo puberal. La etapa de desarrollo puberal se determinó por medio de cuestionario (Tanner, 1962). Éste consiste en proporcionar fotografías con los diferentes estadios de madurez sexual a los participantes para que ellos mismos determinen la etapa en la que se encuentran, con el fin de asegurar la privacidad de los participantes.

Presión arterial. Se midió la presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD) de acuerdo a las recomendaciones (NHBPEP, 2004). Para ello se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio TXH-10 MD 3000. CECI.

Acanthosis nigricans (AN). Se evaluó la presencia de AN en todos los sujetos con la ayuda de un médico entrenado. El sitio de evaluación fue el cuello, debido a que es de fácil acceso, y generalmente se encuentra lesionado por AN cuando también lo están otras áreas (Schwartz, 1994).

Antecedentes familiares de diabetes. Se preguntó a los participantes (o a sus padres) si existen antecedentes de diabetes, hipertensión, dislipidemias o enfermedades cardiovasculares en familiares de primero y segundo grado.

Nivel socioeconómico

Para determinar el nivel socioeconómico se aplicó una encuesta desarrollada por Camberos (1989).

Análisis estadístico

A todas las variables consideradas en el estudio se les realizó la prueba Shaphiro-Wilk de normalidad. Se transformó logarítmicamente a aquellas que no presentaron dicho comportamiento, o se analizaron bajo su comportamiento no normal cuando se consideró pertinente. Todas las pruebas se realizaron con un 95% de confianza y fueron analizadas con el programa estadístico NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System for Windows, Kaysville, Utah, USA).

Se generó una ecuación de regresión múltiple con la sensibilidad a insulina (HOMA-IR o $ISI_{0,120}$) como variable dependiente, y como variables independientes se probaron varios marcadores. Sin embargo, se exploró la relación de los distintos marcadores entre sí y con las mediciones de obesidad, ocupando el lugar de variables dependientes e independientes. Se realizaron también análisis de estadística descriptiva, t-de Student para muestras independientes, análisis de varianza (ANDEVA), correlaciones de Pearson, y regresiones simple y múltiple. Se manejaron sus contrapartes no paramétricas de ser necesarias.

RESULTADOS

Las características físicas de los 131 sujetos (72 mujeres y 59 hombres), clasificados por sexo se muestran en el Cuadro 3. Las mujeres tuvieron una edad mayor a los hombres y presentaron valores inferiores de IMC-Z. La *Acanthosis nigricans* (AN) estuvo presente en el 66% del total de sujetos, y la presentaron con más frecuencia las mujeres. Se observó también que el 21% de los sujetos se encuentra en etapa prepuberal (Tanner 1), y que sólo el 4% se encuentra en la etapa 5. Del total de sujetos, 34 tuvieron peso normal, 22 sobrepeso y 75 obesidad, según los criterios del Internacional Obesity Task Force (2000).

Cuadro 3. Características físicas de los sujetos de estudio (n=131).

Parámetro	Mujeres (n=72)	Hombres (n=59)	P
Talla (cm)	155.4±9.3	154.3±13.1	NS
Edad (años)*	13 (12.7,13.8)	12.1(11.7,12.9)	0.02
Peso (kg)*	62.6 (60.8,71)	60.5 (58.6,69.8)	NS
IMC*	26 (25.2,28.5)	25.6 (24.7,28.4)	NS
IMC-P*	72.5 (77.1,89.9)	69.78 (71.4,88.1)	NS
IMC-Z*	1.56 (1.1,1.6)	2.1 (1,1.8)	0.03
% Grasa (DXA)**	40.6 (39.8,44.3)	32.5 (33.2,41.1)	NS
Grasa abdominal (DXA) (g)**	1785 (1824,2234)	1500 (1723,2356)	NS
Presión arterial sistólica (PAS)*, mmHg	103 (101,106)	104 (102,106)	NS
Presión arterial diastólica (PAD)*, mmHg	66 (64,68)	66 (64,68)	NS
Etapa de Tanner (%)			
1	11	17	---
2	21	18	---
3	20	10	---
4	16	13	---
5	4	1	---
Presencia de <i>Acanthosis nigricans</i> n(%)	54(75)	32(54)	0.01***

Medias geométricas (IC al 95%), excepto talla, (media ± DE). Etapa de Tanner y *Acanthosis nigricans* se presentan como porcentajes (%). *Transformadas logarítmicamente para el análisis. Diferencia calculada por la prueba de T-Student al 95% de confianza. **Diferencia calculada por la prueba de Mann Whitney U al 95% de confianza. ***Prueba de chi-cuadrada.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica

El porcentaje de sujetos con síndrome metabólico (SM) se calculó utilizando la nueva definición publicada por la Federación Internacional de Diabetes (Zimmet et al., 2007). Aunque en la definición existen los puntos de corte de cada factor para niños de 6 a 10 años, la Federación recomienda diagnosticar SM sólo a partir de los 10 años. Entonces, el porcentaje de SM en los sujetos mayores de 10 años en esta muestra (n=112/131) fue 15%. Separando por sexos, el porcentaje de mujeres con SM fue igual al de hombres (14% vs. 17%, respectivamente, p>0.05). A ningún sujeto con peso normal se le diagnosticó SM.

Cuadro 4. Variables metabólicas en los sujetos de estudio (n=131).

Parámetro	Mujeres (n=72)	Hombres (n=59)	p**
Circunf. cintura CU (cm)	87.4±15.6	87.7±18.4	NS
Circunf. cintura PM (cm)	91.2±15.6	90±18.9 ^b	NS
Colesterol total* (mg/dL)	160 (157, 169)	169 (164, 180)	NS
Triglicéridos* (mg/dL)	102 (101, 129)	91.6 (92, 121)	NS
c-HDL* (mg/dL)	44.6 (43.2, 48)	45.4 (43.8, 49.6)	NS
TG/c-HDL*	2.23 (2.33, 3.23)	2.02 (2.13, 3.01)	NS
c-LDL* (mg/dL)	90.8 (88.1, 99)	101 (97.3, 111)	<0.01
c-VLDL* (mg/dL)	20.4 (20.1, 25.9)	18.3 (18.3, 24.2)	NS
Glucosa ayuno* (mg/dL)	91.1 (88.8, 94.9)	90.9 (89.2, 93.5)	NS
Glucosa 2 h* (mg/dL)	110 (106, 118)	111 (107, 119)	NS
Insulina ayuno* (μUI/mL)	7.17 (6.88, 8.74)	6.46 (6.09, 7.81)	NS
Insulina 2 h* (μUI/mL)	27.1 (27.8, 45.1)	21.1 (22.5, 41)	NS
HOMA*	1.61 (1.51, 2.14)	1.45 (1.37, 1.76)	NS
ISI _{0,120}	93±28.9	101±34.4	NS
Leptina* (ng/mL)	12.5 (13.7, 18.7)	7.85 (10.4, 15.4)	<0.01

Medias geométricas (IC al 95%), excepto circunferencias de cintura e ISI_{0,120}, (medias ± desviación estándar). *Transformadas logarítmicamente para el análisis. Diferencia entre medias calculada por la prueba de T-Student 95% de confianza.

Abreviaturas: CC, circunferencia de cintura; PM, punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca; CU, cicatriz umbilical; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, índice de sensibilidad a insulina.

Los resultados para las variables metabólicas en los sujetos (agrupados por sexo) se muestran en el Cuadro 4. Los hombres presentaron mayores valores de c-LDL, mientras que las mujeres presentaron mayores valores en la concentración de leptina sérica.

De los 131 participantes, 26 sujetos (20%) presentaron alguna alteración del metabolismo de la glucosa. Aplicando los criterios de la prueba en ayuno, 16 sujetos (12%) tuvieron glucosa en ayuno alterada (GAA) y a uno se le diagnosticó DT2 (0.8%). Por los criterios de la prueba de 2 h, doce fueron intolerantes a la glucosa (ITG) (9%) y a dos se les diagnosticó DT2 (1.5%). De los doce sujetos con ITG, nueve presentaron valores normales de glucosa en ayuno. En cinco sujetos coexistió diagnóstico de alteraciones por los dos criterios utilizados. El porcentaje de sujetos diagnosticados con GAA y/o ITG y/o DT2 se muestra en la Figura 1.

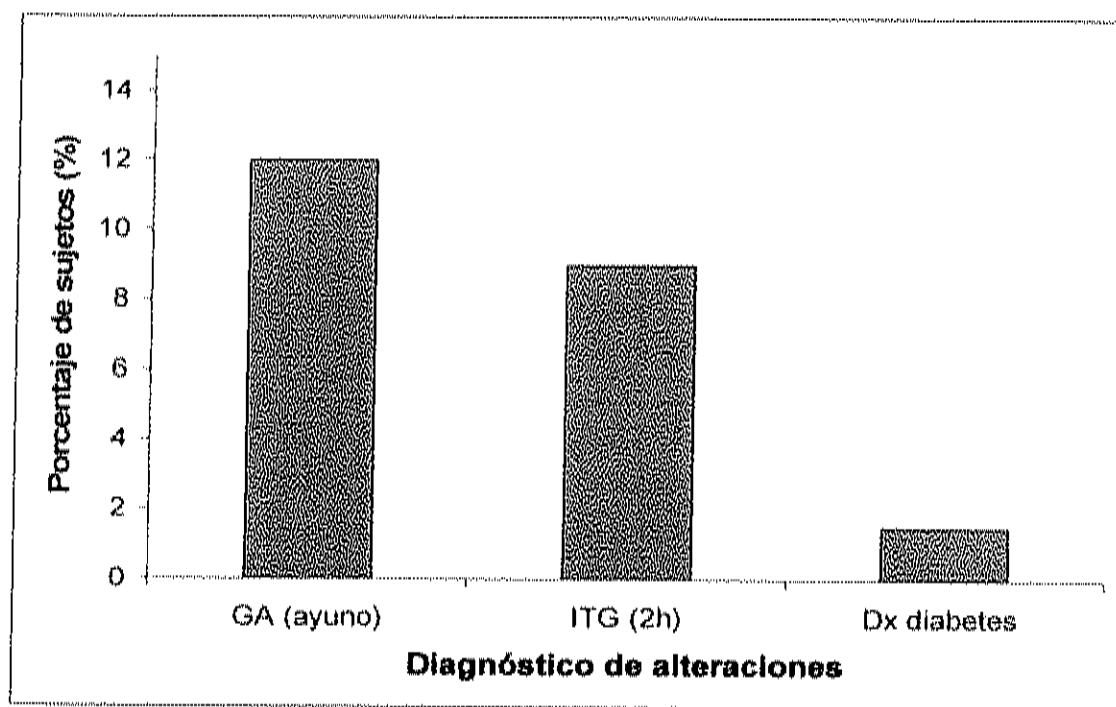


Figura 1. Diagnóstico de alteraciones del metabolismo de la glucosa por la prueba en ayuno y la prueba de tolerancia. ITG, intolerancia a la glucosa; GA, glucosa alterada; DX, diagnóstico.

En el Cuadro 5 se observan las diferencias en las características físicas y metabólicas de los sujetos según la presencia o ausencia de AN (n=45 y n=86, respectivamente). Los sujetos con AN tuvieron mayores valores en la mayoría de las medidas de adiposidad (grasa abdominal medida por DXA y circunferencia de cintura, CC). También presentaron mayores valores en algunas variables relacionadas a riesgo metabólico, (PAD, triglicéridos, insulina 2 h, $ISI_{0,120}$), así como en las de composición corporal (CC, % de grasa y grasa abdominal). Clasificando por nivel de adiposidad, 35% de los sujetos de peso normal presentaron AN, así como el 64% de los sujetos con sobrepeso y el 80% de los sujetos con obesidad

La Figuras 2 y 3 muestran la asociación de la grasa abdominal medida por DXA y la CC medida en dos sitios (sobre la cicatriz umbilical y en el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca). Ambas mostraron una asociación significativa ($p < 0.0001$). Sin embargo, en el caso de la CC medida en la cicatriz umbilical, el coeficiente de correlación aumentó 0.01 y el error estándar del estimador (SEE) fue menor.

Se dividió a los sujetos de estudio en terciles según su nivel de Leptina, e $ISI_{0,120}$, con el fin de observar diferencias en los valores de las variables metabólicas. Los resultados para los terciles de Leptina se muestran en el Cuadro 6. Para cada nivel (bajo, medio y alto) el valor medio de Leptina fue de 3.30, 13.9 y 26.4 ng/dL. Comparando entre grupos, los valores de las variables metabólicas fueron diferentes para la mayoría de los casos, excepto para c-LDL, glucosa en ayuno y glucosa de 2 h, donde no hubo diferencia. Se observó que los valores fueron esencialmente iguales para los niveles de Leptina medio y alto, pero diferentes para el nivel bajo.

Cuadro 5. Parámetros físicos y bioquímicos de los sujetos según presencia de *Acanthosis nigricans* (AN)

Parámetro	AN ausente (n=45)	AN presente (n=86)	p***
Edad (años)	12.6 (12.1, 13.5)	12.6 (12.3, 13.3)	NS
Peso (kg)	52.7 (50.1, 62.3)	66.9 (65.3, 74.3)	<0.001
Talla (cm)	155 (152, 160)	154 (152, 156)	NS
IMC-P*, **	51.3 (54.3, 76.1)	84.3 (86.1, 94.9)	<0.0001
% Grasa (DXA)*, **	26.7(26.8, 36)	43.4 (42.6, 46.8)	<0.0001
Grasa abdominal (DXA) (g)	1013 (1141, 1823)	2136 (2146, 2510)	<0.0001
Circunf. cintura PM (cm)	80.7±16.8	95.9±14.8	<0.0001
Circunf. cintura CU (cm)	78.3±16.9	92.4±14.7	<0.0001
PAS (mmHg)	101(99, 104)	105(103, 107)	NS
PAD (mmHg)	64(62.5, 66.2)	66.7(65.6, 68.7)	<0.05
Colesterol total (mg/dL)	161(155, 172)	166(163, 175)	NS
Triglicéridos (mg/dL)*	78.2(74.9, 108)	109(109, 134)	<0.001
c-HDL (mg/dL)	48(45.8, 53.4)	43.5(42.4, 46.2)	<0.05
c-LDL, mg/dL	92(87.6, 103)	97(94.6, 106)	NS
c-VLDL, mg/dL*	15.6(14.9, 21.7)	21.8(21.8, 26.8)	<0.001
TG/c-HDL*	1.63(1.64, 2.63)	2.51(2.6, 3.37)	<0.01
Glucosa ayuno, mg/dL	91.8(90, 94.1)	90.6(88.6, 94.1)	NS
Glucosa 2h, mg/dL	105(101, 111)	113(110, 122)	0.05
Insulina ayuno*, mUI/mL	6.37(6.01, 7.42)	7.10(6.90, 8.70)	NS
Insulina 2h*, mUI/mL	17.32(16.5, 24.9)	28.8(32.4, 50.4)	<0.001
ISI _{0,120}	108±26.3	90.6±32.7	<0.01
HOMA*	1.44(1.36, 1.68)	1.59(1.53, 2.09)	NS
Leptina*, ng/mL	5.29(4.47, 18.5)	11.8(10.9, 19.4)	<0.0001
Adiponectina*, *** (µg/mL)	7.39(5.63, 11.7)	6.01(5.31, 8.48)	NS

Se presentan las medias geométricas (IC al 95%), excepto circunf. de cintura e ISI_{0,120} que son medias± DE. *Transformadas logarítmicamente para el análisis. Diferencias entre medias por T-Student. ** Diferencias entre medianas por la prueba de Aspin Welch. ***n=38.
 Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; CC-CU=circunferencia de cintura cicatriz umbilical; CC-PM=circunferencia de cintura punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca; IMC-P, percentil del índice de masa corporal.

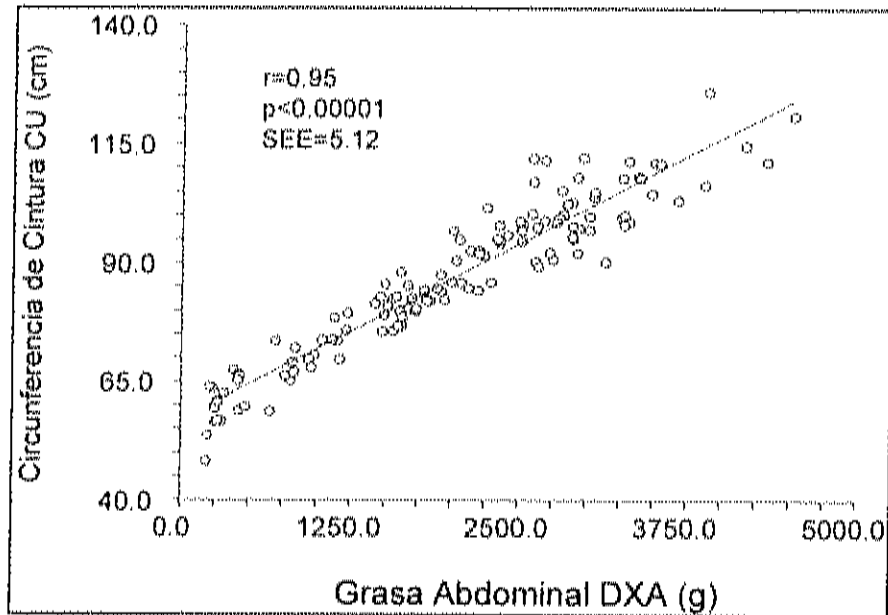


Figura 2. Correlación de la circunferencia de cintura medida a nivel de la cicatriz umbilical vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.

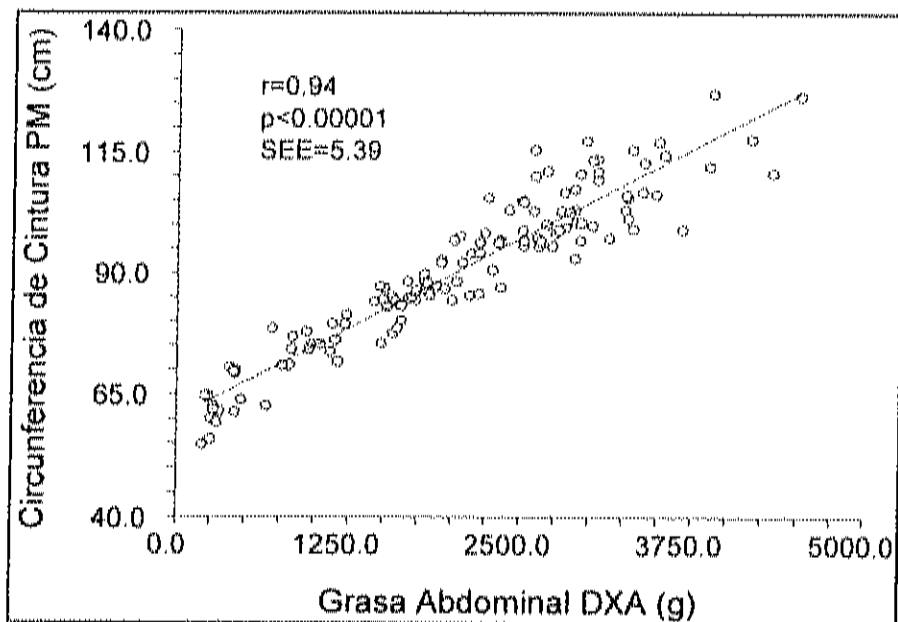


Figura 3. Correlación de la circunferencia de cintura medida en el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.

Cuadro 6. Características metabólicas de los sujetos, según su nivel de leptina sérica (n=131).

Variable	Terciles Leptina (ng/mL)			p No ajustada
	Bajo (0.87-8.46) n=46	Medio (8.47-19.83) n=46	Alto (19.84-42.11) n=39	
Peso* (kg)	46.5(44.4,51.8) ^a	65.8(62.8,72.6) ^b	79.8(75.4,89) ^c	<0.0001
Circunf. de cintura CU(cm)	71.1±11.1 ^a	92.3±9.92 ^b	101±12.5 ^c	<0.0001
Grasa Abdominal DXA* (g)	781(813,1235) ^a	2238(2134,2521) ^b	2821(2677,3124) ^b	<0.0001
PAS*, mmHg	98.6(96.7,101) ^a	105(103,109) ^b	107(104,111) ^b	<0.0001
PAD*, mmHg	62.4(60.9,64.6) ^a	67.2(65.3,69.5) ^b	68.4(66.5,71) ^b	<0.001
Triglicéridos*, mg/dL	70.7(67.4,89.1) ^a	116(112,154) ^b	115(109,140) ^b	<0.0001
c-HDL*, mg/dL	51.1(48.8,56.1) ^a	42.9(41.2,46.3) ^b	40.9(39.3,43.5) ^b	<0.0001
TG/HDL*	1.38(1.36,2.01) ^a	2.71(2.64,3.97) ^b	2.8(2.68,3.6) ^b	<0.0001
c-LDL*, mg/dL	91.9(88.2,101)	99.3(94.7,111)	94.7(88.8,107)	NS
Glucosa ayuno*, mg/dL	92(90.1,94.4)	91(87.4, 96.3)	90(87.6,93.5)	NS
Glucosa 2 h*, mg/dL	105(101,113)	112(107,123)	114(108,125)	NS
Insulina ayuno (µUI/mL)*	5.77(5.42,6.54) ^a	7.05(6.48,8.8) ^b	8.08(7.44,10.3) ^b	<0.0001
Insulina 2 h (µUI/mL)*	16.3(15.3,22.3) ^a	25.9(25.4,45.1) ^b	35.7(35.6,67.6) ^b	<0.0001
HOMA*	1.31(1.23,1.49) ^a	1.58(1.39,2.22)	1.8(1.63,2.39) ^b	<0.001
ISI _{0,120}	111±4.4 ^a	92±4.4 ^b	84±4.8 ^b	<0.0001

Se muestran las medias geométricas (IC al 95%), excepto en circunferencia de cintura e ISI_{0,120}, donde se muestran medias ± DE. *Transformados logarítmicamente para el análisis. Diferencia entre grupos calculada por ANOVA al 95% de confianza.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, Índice de sensibilidad a insulina.

En el Cuadro 7 se presentan las correlaciones entre leptina sérica y las distintas variables metabólicas evaluadas en este estudio. Todas las variables metabólicas se relacionaron significativamente con el nivel de leptina, excepto el colesterol total, el c-LDL, la glucosa en ayuno y la glucosa 2 h. Las correlaciones más altas se presentaron con las medidas de adiposidad (CC, porcentaje de grasa y grasa abdominal medida por DXA). En cuanto a las

variables metabólicas, las variables con correlaciones más altas fueron los triglicéridos, el c-VLDL la relación TG/c-HDL y la insulina 2 h.

Cuadro 7. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con la concentración de Leptina.

Variable	r	P
Circunferencia de cintura CU (cm)	0.80	<0.0001
PAS, mmHg	0.42	<0.0001
PAD, mmHg	0.39	<0.0001
% grasa, DXA	0.87	<0.0000
Grasa abdominal DXA, (g)	0.80	<0.0001
Colesterol total, mg/dL	0.05	NS
Triglicéridos, mg/dL	0.47	<0.0001
c-HDL, mg/dL	-0.31	<0.0001
c-LDL, mg/dL	0.05	NS
c-VLDL, mg/dL	0.48	<0.0001
TG/c-HDL	0.48	<0.0001
Glucosa ayuno, mg/dL	-0.13	NS
Glucosa 2h, mg/dL	0.17	<0.05
Insulina ayuno, mUI/mL	0.43	<0.0001
Insulina 2h, mUI/mL	0.47	<0.0001
ISI _{0,120}	-0.43	<0.0001
HOMA	0.36	<0.0001

Abreviaturas: CC-CU=circunferencia de cintura cicatriz umbilical; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DXA, absorciometría dual de rayos X; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, Índice de sensibilidad a insulina.

La Figuras 4 y 5 muestran la asociación del logaritmo de la concentración sérica de leptina y la grasa abdominal medida por DXA, y el porcentaje de grasa, respectivamente. Ambas mostraron asociaciones significativas ($p < 0.0001$). Sin embargo, la correlación fue ligeramente mejor con el porcentaje de grasa ($r = 0.89$ vs. $r = 0.92$).

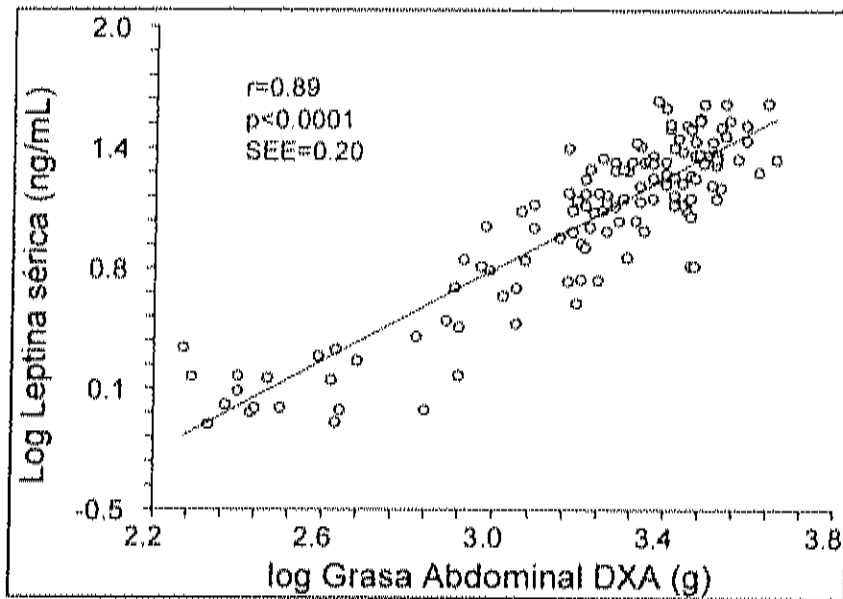


Figura 4. Correlación del logaritmo de la concentración de leptina sérica vs. el logaritmo de la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.

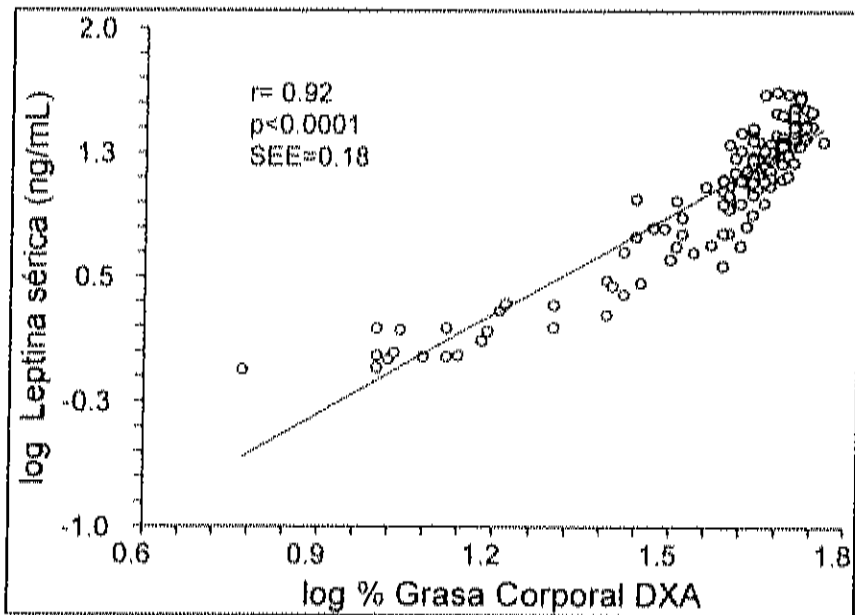


Figura 5. Correlación del logaritmo de la concentración de leptina sérica vs. el logaritmo del porcentaje de grasa corporal medido por DXA.

En cuanto al nivel de Adiponectina sérica, la medición se realizó en una submuestra de 38 sujetos (19 mujeres y 19 hombres). En el Cuadro 8 se muestran las características físicas del grupo, clasificados por sexo. No hubo diferencia entre ambos grupos en ningún factor físico o de composición corporal. Tampoco hubo diferencia en el porcentaje de presencia de *Acanthosis nigricans* (AN).

Cuadro 8. Características físicas de los sujetos de estudio en la submuestra (n=38).

Parámetro	Mujeres (n=19)	Hombres (n=19)	p**
Talla (cm)	155.7±10.7	157.3±15.5	NS
Edad (años)	13.1± 2.62	12.8±2.32	NS
Peso (kg)	65.2±23.3	62.5±22.6	NS
IMC	26.8±7.3	24.9±6.8	NS
IMC-P	61.4 (63.4,96.4)	63.8 (55.4,90.5)	NS
IMC-Z	1.92 (0.64,1.95)	1.9 (-0.05,1.8)	NS
% Grasa (DXA)*	39.1 (35.6,47.1)	29.3 (26.4,41.4)	NS
Grasa abdominal (DXA) (g)	2026±1114	1840±1229	NS
Presión arterial sistólica (PAS), mmHg	104±12.9	104±9.7	NS
Presión arterial diastólica (PAD), mmHg	67.9±7.52	66.6±7.15	NS
Etapa de Tanner (n)			
1	4	5	---
2	6	4	---
3	5	4	---
4	3	6	---
5	1	0	---
Presencia de <i>Acanthosis nigricans</i> n(%)	12(63)	11(58)	NS

Se presentan medias ± DE y medias geométricas (IC al 95%). *Transformadas logarítmicamente para el análisis **Diferencia entre medias y medianas calculada por la prueba de t-de Student al 95% de confianza. ***Prueba de chi-cuadrada.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica

Los resultados para las variables metabólicas en los sujetos de la submuestra (agrupados por sexo) se muestran en el Cuadro 9. No hubo diferencia en el nivel de adiponectina entre ambos sexos. Sólo se encontró diferencia en la concentración de c-LDL en ambos grupos, y fue mayor en hombres que en mujeres.

Cuadro 9. Variables metabólicas en los sujetos de estudio (n=38).

Parámetro	Mujeres (n=19)	Hombres (n=19)	p**
Circunf. cintura CU (cm)	87±17.05	84.8±18.7	NS
Circunf. cintura PM (cm)	90.4±16.6	87±19.5	NS
Colesterol total (mg/dL)	157±20.7	173±31.5	NS
Triglicéridos* (mg/dL)	103 (89, 147)	95.4 (83.7, 143)	NS
c-HDL (mg/dL)	45.3±10.4	45.2±11	NS
TG/c-HDL*	2.34 (2.03, 3.69)	2.17 (1.87, 3.99)	NS
c-LDL (mg/dL)	85.5±21.1	105±26.9	0.04
c-VLDL* (mg/dL)	20.7 (17.8, 29.4)	19.1 (16.7, 28.7)	NS
Glucosa ayuno (mg/dL)	90.4±7.07	91.7±4.87	NS
Glucosa 2 h (mg/dL)	112±15.4	109±22.7	NS
Insulina ayuno* (μUI/mL)	6.87 (6.04, 8.54)	7.27 (5.78, 10.4)	NS
Insulina 2 h* (μUI/mL)	27.5 (21.1, 49.1)	21.7 (14.7, 59)	NS
HOMA*	1.53 (1.35, 1.9)	1.64 (1.32, 2.32)	NS
ISI _{0,120}	90.8±26.8	101.3±35.5	NS
Adiponectina* (μg/dL)	6.9 (6.04, 9.1)	6.13 (4.92, 10.3)	NS
Leptina* (ng/mL)	11.8 (11, 22.9)	6.3 (6.32, 14.6)	NS

Transformadas logarítmicamente. Se presentan medias ± desviación estándar y Media geométrica (IC al 95%). Diferencia entre medias y medianas calculada por la prueba de T-Student al 95% de confianza.

Abreviaturas: CC, circunferencia de cintura; PM, punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca; CU, cicatriz umbilical; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis model assessment; ISI, índice de sensibilidad a insulina.

Se dividió a los sujetos de estudio en terciles según su nivel de adiponectina, para determinar la influencia de la hormona en las variables metabólicas. Estos resultados se muestran en el Cuadro 10. Las medias geométricas para cada nivel (bajo, medio y alto) fueron 3.57, 7.0 y 13.1 $\mu\text{g/dL}$ respectivamente. Los valores de las variables metabólicas fueron diferentes para la mayoría de los casos, excepto para c-LDL, glucosa en ayuno, insulina en ayuno y HOMA, donde no hubo diferencia. Se observó que los valores fueron esencialmente iguales para los niveles de adiponectina medio y bajo, pero diferentes para el nivel alto.

Cuadro 10. Características metabólicas de los sujetos, según nivel de adiponectina.

Variable	Terciles Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)			p ajustada
	Bajo (2.6-5.18) n=13	Medio (5.19-8.21) n=14	Alto (8.22-24.01) n=11	
Grasa abdominal DXA (g)	2717 \pm 1081 ^a	1899 \pm 927	1050 \pm 897 ^b	<0.001
Circunf. cintura CU (cm)	98.2 \pm 3.9 ^a	86.4 \pm 3.8 ^a	70.7 \pm 4.29 ^b	<0.001
PAS, mmHg	109 \pm 2.9 ^a	103 \pm 2.8	97.2 \pm 3.1 ^b	<0.05
PAD, mmHg	70.5 \pm 1.7 ^a	69 \pm 1.68 ^a	61.3 \pm 1.9 ^b	<0.01
Triglicéridos*, mg/dL	135(112, 183)	111(92.5, 160)	60(48, 81.4)	<0.01
c-HDL, mg/dL	38.2 \pm 2.1 ^a	43.1 \pm 2.1 ^a	56.3 \pm 2.3 ^b	<0.0001
TG/HDL*	3.57(2.88,5.35)	2.63(2.13,4.06)	1.07(0.84,1.55)	<0.0001
c-LDL, mg/dL	103 \pm 7.07	95.9 \pm 6.81	90.8 \pm 7.69	NS
Glucosa ayuno, mg/dL	90.9 \pm 1.71	91.2 \pm 1.65	90.9 \pm 1.87	NS
Glucosa 2 h, mg/dL	119 \pm 5.05 ^a	111 \pm 4.86	100 \pm 5.5 ^b	<0.05
Insulina ayuno ($\mu\text{UI/mL}$)*	7.4(6.19, 9.36)	7.9 (5.8, 12)	5.74 (4.6, 7.5)	NS
Insulina 2 h ($\mu\text{UI/mL}$)*	41.8(27.2,85.4) ^a	24.5(14.9,52.7)	12.9(9.28,20) ^b	<0.01
HOMA*	1.66(1.39,2.06)	1.78(1.33,2.67)	1.28(1.05,1.65)	NS
ISI _{0,120}	76.9 \pm 7.22 ^a	92.6 \pm 6.96 ^a	123 \pm 7.85 ^b	<0.001
Leptina (ng/mL)*	13.6(10.9,24) ^a	10.5(9.24,22.8)	3.89(1.95,10.7) ^c	<0.05

Se muestran las medias \pm EE. * Medias geométricas (IC al 95%). *Transformados logarítmicamente para el análisis. Diferencia entre grupos calculada por ANOVA al 95% de confianza, ajustado por edad, sexo y etapa de Tanner. Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, índice de sensibilidad a insulina.

En el Cuadro 11 se presentan las correlaciones entre la concentración de adiponectina sérica y las distintas variables metabólicas. Todas las variables metabólicas se relacionaron significativamente con el nivel de adiponectina, excepto el colesterol total, el c-LDL, glucosa en ayuno, insulina en ayuno y HOMA. Las correlaciones más altas se presentaron con las medidas de adiposidad (circunferencia de cintura, porcentaje de grasa y grasa abdominal). En cuanto a las variables metabólicas, las variables con correlaciones más altas fueron los triglicéridos, el c-HDL, el c-VLDL, y la relación TG/c-HDL.

Cuadro 11. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con la concentración de adiponectina (transformada logarítmicamente).

Variable	r	p
Circunferencia de cintura CU (cm)	-0.72	<0.0001
PAS, mmHg	-0.52	<0.001
PAD, mmHg	-0.46	<0.001
% grasa, DXA*	-0.49	<0.0001
Grasa abdominal DXA, (g)	-0.68	<0.0001
Colesterol total, mg/dL	-0.25	NS
Triglicéridos*, mg/dL	-0.60	<0.0001
c-HDL, mg/dL	0.65	<0.0001
c-LDL, mg/dL	-0.25	NS
c-VLDL*, mg/dL	-0.60	<0.0001
TG/c-HDL*	-0.67	<0.0001
Glucosa ayuno, mg/dL	-0.006	NS
Glucosa 2h, mg/dL	-0.44	<0.01
Insulina ayuno*, mUI/mL	-0.28	NS
Insulina 2h*, mUI/mL	-0.51	<0.01
ISI _{0,120}	0.63	<0.0001
HOMA*	-0.29	NS

* Transformada logarítmicamente.

Abreviaturas: CC-CU=circunferencia de cintura cicatriz umbilical; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DXA, absorciometría dual de rayos X; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, índice de sensibilidad a insulina.

La Figura 6 muestra la asociación del logaritmo de la concentración sérica de adiponectina y la CC medida sobre la cicatriz umbilical. La Figura 7 muestra la asociación del logaritmo de la concentración sérica de adiponectina y la grasa abdominal medida por DXA. Ambas mostraron resultados similares, aunque el coeficiente de correlación fue mejor para la asociación de la hormona con la CC ($r=-0.72$ vs. $r=-0.68$).

Se comparó el nivel medio de leptina y adiponectina sérica entre los sujetos según el número de componentes del SM que presentaron. Los resultados se muestran en las Figuras 8 y 9, respectivamente. En el caso de leptina, no existió diferencia en los sujetos que presentaron 1, 2, ó 3 o más componentes. Sin embargo, el nivel medio de leptina en estos tres grupos fue mayor al de aquellos sujetos que no presentaron ningún componente del SM. Para la adiponectina, tampoco existió diferencia en los sujetos que presentaron 1, 2, ó 3 o más componentes. Sin embargo, el nivel medio de adiponectina en estos tres grupos fue menor al de aquellos sujetos que no presentaron ningún componente del SM.

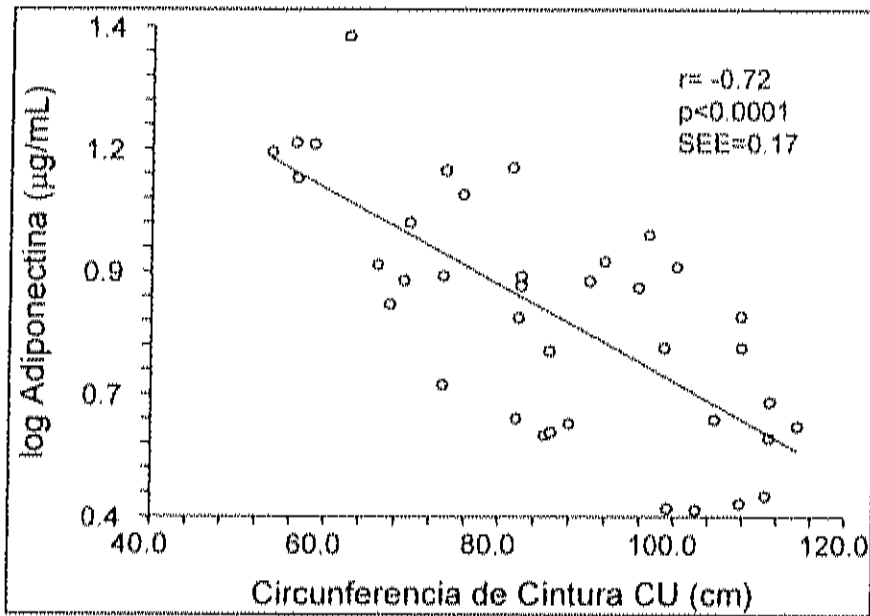


Figura 6. Correlación del logaritmo de la concentración de adiponectina sérica vs. la circunferencia de cintura medida a nivel de la cicatriz umbilical.

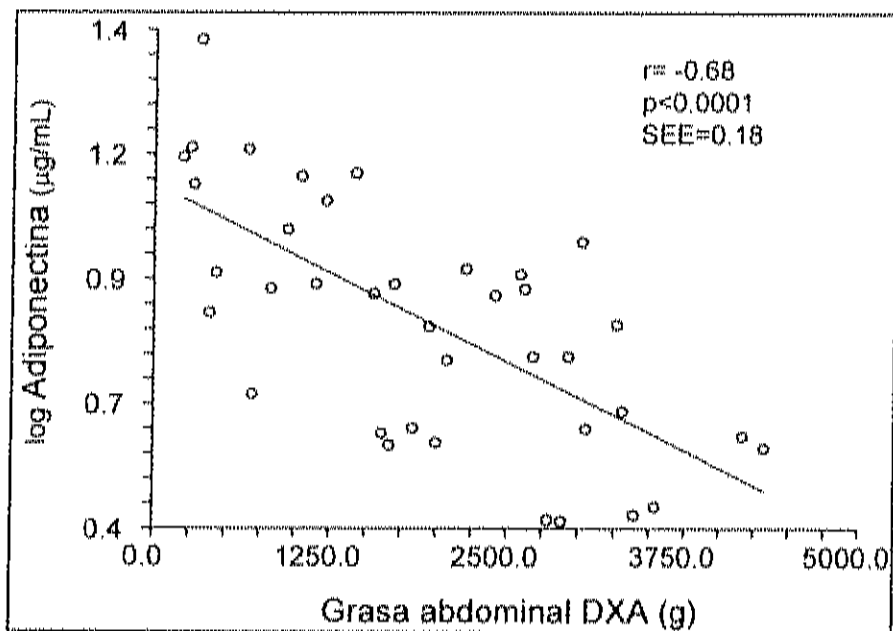


Figura 7. Correlación del logaritmo de la concentración de adiponectina sérica vs. la cantidad de grasa abdominal medida por DXA.

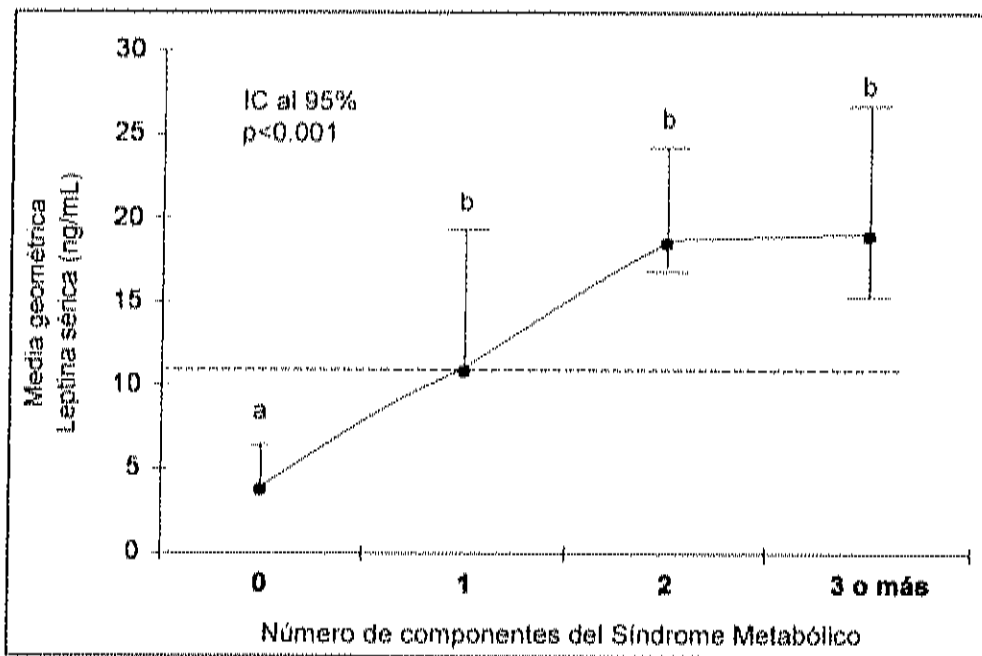


Figura 8. Comparación entre el nivel medio de leptina sérica (ng/mL) y el número de componentes del síndrome metabólico en los sujetos.

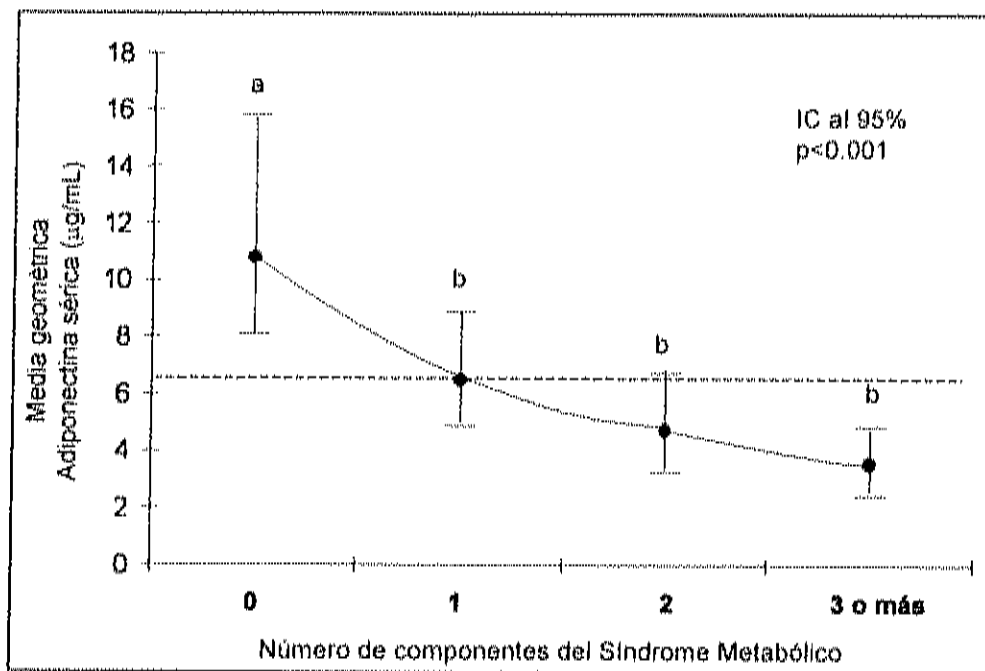


Figura 9. Comparación entre el nivel medio de adiponectina sérica (µg/mL) y el número de componentes del síndrome metabólico en los sujetos.

También se calcularon las diferencias en las variables metabólicas de los sujetos (n=129) según su ISI_{0,120} dividido por terciles. Los resultados se muestran en el Cuadro 12. La media del valor de ISI_{0,120} en los grupos bajo, medio y alto fue de 63.6, 97.4 y 135 respectivamente. Si hubo diferencia entre grupos en la mayoría de las variables metabólicas. Sin embargo, no se observó diferencia en los valores de PAD, c-HDL, y c-LDL.

Cuadro 12. Características metabólicas de los sujetos, según su nivel de ISI_{0,120}.

Variable	Terciles ISI _{0,120}			p No ajustada
	Bajo (27.9-76.1) n=46	Medio (76.2-112.7) n=45	Alto (112.8-177.7) n=38	
Peso*(kg)	70.6(67,80.5) ^a	61.2(58.2,69.4)	53.7(50.4,63) ^b	<0.001
Circunf. cintura CU (cm)	95.4±14.6 ^b	86.7±13.8 ^b	79.40±17.3 ^b	<0.0001
Grasa abdominal DXA* (g)	2229(2184,2731) ^a	1778(1752,2281) ^a	1084(1180,1877) ^b	<0.0001
PAS*, mmHg	106(104,110) ^a	103(101,106)	101(98.9,105) ^b	<0.05
PAD*, mmHg	67.6(65.7,70.3)	65.6(63.9,68)	64.1(62.3,66.7)	NS
Triglicéridos*, mg/dL	119(114,155) ^a	104(98.5,130) ^a	70.5(66.9,89.9) ^b	<0.0001
c-HDL*, mg/dL	43.2(41.4,46.6)	44.3(42.3,48.3)	47.9(45.3,53.1)	NS
TG/HDL*	2.76(2.69,3.91) ^a	2.35(2.26,3.35) ^a	1.47(1.44,2.11) ^b	<0.0001
c-LDL*, mg/dL	95.1(90.5,107)	98.4(93.7,110)	91.9(87.1,102)	NS
Leptina (ng/mL)	16.3(16.7,23.3) ^a	10.3(10.9,15.5) ^a	5.77(7.06,13.7) ^b	<0.0001

Se muestran las medias geométricas (IC al 95%), excepto circunferencia de cintura, donde es media ± DE. *Transformados logarítmicamente para el análisis. Diferencia entre grupos calculada por ANOVA al 95% de confianza.

Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA, Homeostasis Model Assessment; ISI, índice de sensibilidad a insulina.

En el Cuadro 13 se muestran las correlaciones de Pearson de algunas variables metabólicas con el $ISI_{0,120}$. No existió correlación entre $ISI_{0,120}$ y colesterol total, así como tampoco con el nivel de c-LDL.

Cuadro 13. Correlaciones de Pearson de las distintas variables metabólicas con el índice de sensibilidad a insulina ($ISI_{0,120}$).

Variable	r	p
Circunferencia de cintura CU (cm)	-0.42	<0.0001
PAS*, mmHg	-0.28	<0.01
PAD*, mmHg	-0.24	<0.01
% grasa*, DXA	-0.36	<0.0000
Grasa abdominal DXA*, (g)	-0.40	<0.0001
Colesterol total*, mg/dL	-0.12	NS
Triglicéridos* mg/dL	-0.41	<0.0001
c-HDL*, mg/dL	0.22	0.01
c-LDL*, mg/dL	-0.03	NS
c-VLDL*, mg/dL	-0.41	<0.0001
TG/c-HDL*	-0.39	<0.0001
Leptina*, ng/mL	-0.44	<0.0001
Adiponectina*, **, µg/mL	0.63	<0.0001

*Transformadas logarítmicamente para el análisis. **n=38

Abreviaturas: CC-CU=circunferencia de cintura cicatriz umbilical; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; DXA, absorciometría dual de rayos X; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad;

Para definir cuáles fueron los mejores predictores de sensibilidad a insulina en la presente muestra, se realizó un análisis de regresión múltiple a los datos de la submuestra de 38 individuos. Para explicar la sensibilidad a insulina expresada por medio del $ISI_{0,120}$ se eligieron tres modelos, cuyas características se presentan en el Cuadro 14. En los tres modelos estuvieron presentes el IMC-Z, la grasa abdominal medida por DXA y los logaritmos de las

hormonas del tejido adiposo. Sin embargo, el modelo de 6 variables explicó un mayor porcentaje de la variación en la sensibilidad a insulina que los modelos de 5 y 4 variables.

Cuadro 14. Análisis de regresión múltiple para determinar variables asociadas al Índice de sensibilidad a insulina ($ISI_{0,120}$) para la submuestra de sujetos ($n=38$).

Número de variables independientes	Sujetos (n)	Variable dependiente	Variabes independientes	Coefficiente β (p)	R^2
6	38	$ISI_{0,120}$	IMC-Z	10.65 (<0.01)	0.73
			Colesterol Total	-0.31 (<0.05)	
			Grasa Abdominal (g)	0.027 (<0.001)	
			log Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	-0.78 (<0.0001)	
			log Leptina (ng/mL)	-86.43 (<0.0001)	
			PAS	94.01 (<0.05)	
			Intercepto	170.01 (<0.001)	
5	38	$ISI_{0,120}$	IMC-Z	10.94 (<0.01)	0.69
			Colesterol Total	-0.29 (<0.05)	
			Grasa Abdominal (g)	0.02 (<0.01)	
			log Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	98.23 (<0.0001)	
			log Leptina (ng/mL)	-80.11 (<0.0001)	
			Intercepto	88.60 (<0.01)	
4	38	$ISI_{0,120}$	IMC-Z	9.18 (<0.05)	0.63
			Grasa Abdominal (g)	0.016 (<0.05)	
			log Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	95.55 (<0.0001)	
			log Leptina (ng/mL)	-72.30 (<0.0001)	
			Intercepto	44.85 (<0.05)	

IMC-Z, puntaje Z del índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; $ISI_{0,120}$, índice de sensibilidad a insulina.

DISCUSIÓN

En este estudio se observó una gran variación en el peso de los participantes, con sujetos de 22 hasta 157 kg; este último con un IMC de 54.7, uno de los más altos registrados en los estudios de CIAD hasta el momento (incluyendo los de adultos). Se puede apreciar entonces la manera en la que se está agravando el problema de obesidad en los niños y adolescentes

En este estudio, la presencia de síndrome metabólico (SM) por la nueva definición de la IDF (2007) fue de 15%. La Federación recomienda no diagnosticar SM como tal antes de los 10 años de edad, aún cuando propusieron puntos de corte para niños de 6 a 10 años. Los resultados de este estudio apoyan esta decisión, ya que ninguno de los sujetos de 9 años presentó factores de riesgo (con excepción de 1 sujeto, que sólo presentó valor alterado en los triglicéridos).

Debido a la reciente publicación de la definición, no existen, a nuestro conocimiento, estudios publicados con los que se pueda comparar el porcentaje de SM obtenido en este estudio. Sin embargo, anteriores cálculos con otras definiciones publicadas, habían arrojado resultados similares (definición de Cruz y Goran, 2004, SM=20%; datos no mostrados). El resultado observado en este estudio coincide con el de Salazar y colaboradores (2005), quienes observaron un 14.5% de SM en niños mexicanos con obesidad, utilizando una definición similar a la de Cruz y Goran. Sin embargo, no es correcto comparar la presencia de SM del presente estudio con las prevalencias observadas por otros autores que aplicaron muestreo estadístico, ya que el muestreo en este caso fue intencional, e incluyó sujetos delgados, con sobrepeso y obesidad.

Es importante notar que a ningún sujeto con peso normal se le diagnosticó SM, y tampoco presentaron ningún componente. Sin embargo, en los sujetos con sobrepeso u obesidad que presentaron al menos un

componente, el más frecuente fue la CC elevada; y en los que presentaron dos, fueron la CC elevada y la disminución del c-HDL. Esto puede indicar que el aumento en la grasa central puede ser uno de los primeros signos para tamizar a los niños en riesgo, junto a otros signos, como la AN, de la que se habla posteriormente en esta discusión.

En cuanto a las alteraciones del metabolismo de la glucosa, se observó que la prueba en ayuno fue capaz de detectar alteraciones en 17 sujetos, mientras que la prueba de tolerancia pudo detectarlas en 14. Sin embargo, es de notar que a nueve niños a los que se les diagnosticó normoglicemia por la prueba en ayuno se les diagnosticó ITG, y a un niño con GAA se le diagnosticó diabetes con la prueba de 2 h. Se puede apreciar entonces la importancia de la prueba de tolerancia en niños y adolescentes, ya que en el ámbito clínico, aplicando sólo la prueba en ayuno se hubiera omitido la situación de pre-diabetes y tal vez se hubiera sugerido un tratamiento erróneo. Esta observación coincide con lo publicado por varios autores (Sinha et al., 2002; Love-Osborne et al., 2006), quienes recomiendan utilizar la prueba de tolerancia en niños y adolescentes, ya que en ellos las primeras alteraciones en el metabolismo de la glucosa frecuentemente no alcanzan a alterar los valores de la prueba en ayuno. Sin embargo, pocos estudios realizan pruebas de tolerancia, debido a que algunos organismos, como Asociación Norteamericana del Corazón de Estados Unidos, la definen como cara e inconveniente (AHA-NCEP-ATPIII, 2005).

Por otra parte, la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa observadas en este estudio son mayores a las encontradas previamente en CIAD por Cisneros et al., (2005), donde en un grupo de 100 niños (en rango y grupos de peso corporal similares a los de este estudio) a ninguno se le diagnosticó diabetes y sólo dos presentaron ITG. Es importante notar el aumento en la cantidad de sujetos que presentaron alteraciones del metabolismo de la glucosa en tan sólo 4 años de diferencia entre la realización

de un estudio y otro en la misma población (en ambos casos, con muestreo intencional y proveniente del mismo ambiente).

La frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa en este estudio es también mayor a la observada por Hirschler et al., (2005) en una muestra de 68 niños argentinos, donde a ninguno se le diagnosticó diabetes y dos presentaron ITG. Sin embargo, la presencia de alteraciones en ayuno (12%) es similar a la observada por Salazar et al., en 2005, quienes en 155 niños mexicanos encontraron GAA en un 9.1% de los casos. En general, esto nos habla del gran riesgo metabólico al que están expuestos los niños latinos actualmente. Cabe resaltar que en los estudios mencionados anteriormente, el muestreo fue intencional, como lo fue en este caso.

Es importante también notar la diferencia que existe al aplicar el antiguo punto de corte de 110 mg/dL para GAA con aplicar el más reciente de 100 mg/dL (ADA, 2007). En este caso, sólo a dos sujetos se les habría clasificado como con GAA, en lugar de los 7 que se diagnosticaron con el nuevo punto de corte. Este cambio obedeció, según la ADA, a la necesidad de diagnosticar a un mayor número de personas en riesgo (ADA, 2003). Esto permite que los médicos y personal de salud monitoreen con más frecuencia a esos sujetos que empiezan a presentar valores alterados, y evitar que éstos lleguen a etapas más graves (como ITG o diabetes).

En este estudio la *Acanthosis nigricans* estuvo presente en el 66% del total de sujetos. El 35% (n=12) de los sujetos con peso normal la presentaron, lo que puede deberse a alteraciones de la insulina, independientes del peso (por ejemplo, historia familiar). En el 2005, Hirschler et al. observaron que en una muestra de 84 niños, el 26.7% de los de peso normal presentaron AN. Por su parte, Stoddart et al., en 2002 observaron una prevalencia de 32% de AN en niños de peso normal. Ellos recomendaron buscar la presencia de esta alteración en niños de etnicidades con riesgo, aún cuando tengan peso normal, sobre todo considerando los posibles mecanismos subyacentes de la AN. En

algunas partes de Estados Unidos, como el estado de Texas, se utiliza a la AN como una herramienta de referencia para los endocrinólogos y enfermeros escolares (Hardin, 2006).

Pese a lo anterior, en la mayoría de los estudios sólo se busca la presencia de AN en los niños con sobrepeso u obesidad, debido a los riesgos metabólicos que el exceso de grasa supone. En este estudio, el 76% de los sujetos con sobrepeso u obesidad presentó AN. Esto coincide con el estudio de Kobaissi et al., (2004) en el que en una muestra de 131 niños hispanos en Estados Unidos con sobrepeso y obesidad, 73% presentaron AN. Sin embargo, difiere de los estudios realizados en niños japoneses y españoles con obesidad, donde se observaron porcentajes del 40 y 36% respectivamente. Estas diferencias pueden deberse a que se ha reportado que la prevalencia de AN es mayor en niños hispanos que en niños caucásicos o asiáticos (Singh y Zimmet, 2004).

En este estudio se exploró además las posibles diferencias entre las características físicas y metabólicas de sujetos según la presencia de AN. Existen pocos estudios en los que se evaluó la presencia de AN en niños de peso normal, lo que dificulta las comparaciones con los resultados obtenidos en el presente estudio. En este caso, debido a que se observó la presencia de AN en niños de peso normal, la muestra se dividió sólo según la presencia de AN. Se observó que los niños con AN tienden a presentar mayores valores en las variables bioquímicas, y una composición corporal tendiente a la adiposidad. Presentan también valores distintos a los de los niños sin AN en algunas variables de sensibilidad a insulina (glucosa 2h, insulina 2h, $ISI_{0,120}$), aún cuando la AN no resultó significativa como variable asociada a la sensibilidad a insulina en un modelo de regresión lineal. Lo que nos dice este hecho es que en este caso la AN fue un buen marcador de sensibilidad a insulina por sí misma, y también de los niveles de otros componentes del síndrome (PAD, triglicéridos,

c-HDL). Es así que la AN junto a otros marcadores (como la CC elevada) puede ser útil para pronosticar alteraciones metabólicas.

En este estudio, la CC estuvo altamente asociada a la acumulación de grasa abdominal medida por DXA, así como al nivel de adipocitocinas. Por ello, es útil como un marcador de acumulación de grasa abdominal y del nivel de adipocitocinas, los cuales estuvieron incluidos en el modelo predictor de sensibilidad a insulina.

Debido a que se aplican una gran variedad de métodos para medir la CC, en este estudio se evaluó la diferencia que existe al medirla en dos de los sitios más comunes (el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, y a nivel de la cicatriz umbilical), y relacionarla con la grasa abdominal (g) medida por DXA. Ambos coeficientes de correlación y determinación superan a los observados por Wang y cols. (2003), quienes en una cohorte multiétnica compararon la correlación al medir la CC en 4 sitios distintos con la grasa troncal medida por DXA. Ellos observaron coeficientes de correlación que fluctuaron entre 0.81 y 0.87 para la CC medida en el punto medio, para hombres y mujeres respectivamente. En el presente estudio, aunque ambos sitios tuvieron prácticamente el mismo coeficiente de correlación, la CC medida a nivel de la cicatriz umbilical tuvo una varianza ligeramente menor. Además, cuando se mide a personas con sobrepeso u obesidad es difícil localizar las costillas y la cresta iliaca, por lo que en esos casos se recomienda medir la CC a nivel de la cicatriz umbilical. Es de notar que la gran variedad de sitios que existen para medir la CC imposibilita la comparación entre estudios, ya que se ha observado que las mediciones de CC en los distintos sitios no son comparables (Wang et al., 2003).

Con el fin de observar la influencia de las hormonas del tejido adiposo sobre los valores de las variables metabólicas se dividió a los sujetos en terciles según su nivel de leptina y adiponectina sérica (submuestra n=38). En el caso de leptina, los valores de casi todas las variables metabólicas fueron diferentes

entre grupos, exceptuando c-LDL, y glucosa en ayuno y 2 h (Cuadro 6). Se observó que los sujetos tuvieron mayor peso y cantidad de grasa abdominal a mayor nivel de leptina. Esto coincide con varios estudios donde se ha visto que sujetos con obesidad tienen mayores niveles de la hormona (Aygün et al., 2005; Hamidi et al., 2006; Dubey et al., 2007). Esta situación se atribuye a que personas con obesidad presentan una menor capacidad de transportar leptina al cerebro donde debe unirse a su receptor, lo cual puede provocar resistencia a leptina (Aygün et al., 2005). Por otra parte, es importante mencionar que se observó que los valores de las variables físicas y metabólicas fueron iguales para los niveles de leptina medio y alto, pero diferentes para el nivel bajo. Esto indica que a partir del percentil 35 en esta muestra, estas características ya se encuentran "alteradas"; es decir, inician un estado de riesgo metabólico. En este sentido, al relacionar la concentración de leptina con la presencia de componentes de SM se observó que los sujetos con menores valores de leptina tendieron a no presentar ningún componente del SM (cero factores de riesgo), mientras que a partir de la presencia de un componente (cualquiera que éste sea) los valores de leptina aumentaron y no fueron diferentes estadísticamente a los de dos o tres componentes del SM (definido por la IDF) (Zimmet et al., 2007). Lo anterior se puede apreciar en la Figura 8. Esta Figura sugiere un posible punto de corte a 10.82 ng/mL (12.45,19.42; IC 95%) para indicar la presencia de algún componente del síndrome. Este valor es cercano al nivel de leptina en el percentil 35 (8.47 ng/mL) que también define alteración metabólica.

En cuanto a la correlación de leptina con otras variables metabólicas, los resultados obtenidos en este estudio coinciden con los publicados por Hamidi et al., (2006) para PAS y TG. También coinciden con los de Steinberger et al., (2003a), quienes también encontraron correlaciones positivas de leptina con % grasa corporal, CC, insulina en ayuno, triglicéridos y PAS. Sin embargo, en los dos estudios anteriores no se observó correlación de leptina con c-HDL, la cual sí se observó en este estudio, y fue similar a la observada por Chu et al., en

2003 en una muestra de niños asiáticos (correlación negativa). Estos resultados apoyan el papel que puede tener la leptina en la patogénesis del SM, ya que está asociada positivamente a variables relacionadas a un mayor riesgo metabólico, y negativamente a una variable (c-HDL) que es protectora contra el SM.

También se observó que la concentración de leptina fue mayor en niñas que en niños, lo que coincide con lo observado en otros estudios (Chu et al., 2003; Steinberger et al., 2003a). Este aumento es normal, ya que está asociado a la llegada de la pubertad en las niñas y está bajo control gonadal, lo que sugiere la llegada de la madurez sexual y fertilidad (Steinberger et al., 2003a).

En cuanto a los terciles de adiponectina, los valores medios de la hormona obtenidos en este estudio para cada tercil son similares a los obtenidos por Ogawa et al., (2005). Ellos midieron el nivel de adiponectina sérica en 100 niños japoneses de 8-13 años y también dividieron a su muestra en terciles según el nivel de la hormona. Sin embargo, no observaron diferencias en la CC, lo cual sí se observó en este estudio. Por otra parte, Winer et al., (2006), en un estudio similar al presente dividieron su muestra en cuartiles, y observaron diferencias en la sensibilidad a insulina, c-HDL, y TG/c-HDL similares a las observadas en este estudio. Sin embargo, no observaron diferencias en triglicéridos ni en PAS o PAD, que sí se observaron en este estudio. En sensibilidad a insulina, observaron que los cuartiles 1 y 2 fueron diferentes del cuartil 4 (nivel más alto). De manera similar, en este estudio la mayoría de las variables metabólicas tuvieron valores similares en los terciles 1 y 2, pero diferentes al tercil 3. Esto habla de una situación similar a la de leptina, en la que el riesgo se agrupa debajo del percentil 70, donde hay más riesgo de enfermedades metabólicas. Por lo tanto, la adiponectina y leptina tienen un comportamiento de "espejo" (Figuras 8 y 9): cuando baja el nivel de la primera, aumenta el nivel de la segunda, como está ya documentado (Stanley et al., 2005).

Siguiendo la tendencia contraria a leptina, al relacionar el nivel de adiponectina con la presencia de componentes de SM se observó que los sujetos que no presentaron ningún componente del SM (cero factores de riesgo) tuvieron mayores valores de adiponectina, mientras que a partir de la presencia de un componente los valores de adiponectina disminuyeron y fueron iguales estadísticamente a los de dos o tres componentes del SM (Zimmet et al., 2007). Lo anterior se puede apreciar en la Figura 9. En el caso de adiponectina, el posible punto de corte para indicar la presencia de algún componente del SM podría estar situado a los 6.62 $\mu\text{g/mL}$ (5.0, 8.9; IC 95%). El nivel de adiponectina en el percentil 70 es 8.22 $\mu\text{g/mL}$, valor cercano al punto de corte antes mencionado.

Las correlaciones de adiponectina con otras variables metabólicas obtenidas en este estudio fueron similares a las obtenidas previamente por otros investigadores. Sin embargo, los coeficientes de correlación observados en este estudio son mucho mayores (Huang et al., 2004; Ogawa et al., 2005). Esto puede deberse a que la submuestra ($n = 38$) fue elegida de manera intencional a partir de la muestra original ($n = 131$), intentando contar con un espectro amplio de peso corporal y adiposidad que permitiera plantear posibles de puntos de corte.

El nivel de adiponectina se ha relacionado a la cantidad de grasa abdominal (Bacha et al., 2004). En este estudio, la grasa abdominal (medida por DXA) en los sujetos del primer tercil (nivel bajo de hormona) tuvieron mayor cantidad de grasa que aquellos en el tercil superior (nivel alto de adiponectina). Estos resultados coinciden con los de Bacha et al., (2004), quienes observaron un comportamiento similar al medir el tejido adiposo visceral con tomografía computarizada (TC) en 29 adolescentes. Al respecto, otro estudio en adolescentes (Asayama et al., 2003) observó una correlación del nivel de adiponectina sérica y tejido adiposo visceral medido con TC igual a $r=-0.53$. En este estudio se observó una $r = - 0.68$; $p<0.0001$; $n= 38$) al medir la grasa

abdominal por DXA como indicador de obesidad central. Sin embargo, la asociación de adiponectina con la medición de la CC fue mejor que con la grasa abdominal (DXA) ($r = - 0.72$; $p < 0.0001$; $n = 38$), lo que apoya el uso de la CC para medir la obesidad central.

El objetivo central de este estudio fue encontrar un conjunto de variables asociadas a la sensibilidad a insulina. El modelo que mejor predijo esta sensibilidad pudo explicar el 73% de la variación, e incluyó a las hormonas del tejido adiposo con fuertes asociaciones a la variable dependiente. Cabe resaltar que la mayoría de los estudios similares utilizan al HOMA-IR como variable dependiente. Sin embargo, consideramos que el $ISI_{0,120}$ es una mejor opción para evaluar la sensibilidad a insulina en niños y adolescentes, ya que incluye las mediciones a las 2 h de una POTG, que es muy efectiva para detectar alteraciones metabólicas a temprana edad.

CONCLUSIONES

En este estudio los mejores predictores de sensibilidad a insulina (medida por el $ISI_{0,120}$) fueron la el nivel de leptina sérica, el Z-IMC, el nivel de adiponectina y la grasa abdominal medida por DXA.

La presencia de *Acanthosis nigricans* (AN) fue un buen marcador de los niveles de algunos componentes del síndrome metabólico (triglicéridos, PAD, c-HDL) y también de la sensibilidad a insulina ($ISI_{0,120}$). Lo anterior apoya su utilización en la práctica clínica.

La CC no se asoció en el modelo de regresión múltiple a la sensibilidad a insulina; sin embargo, estuvo altamente asociada a la grasa abdominal medida por DXA y a los niveles de adipocitocinas, lo que la hace un buen marcador indirecto de sensibilidad a insulina. Además, confirma la importancia de la acumulación de grasa a nivel central.

Se observó también que los niveles alterados de leptina y adiponectina influyen fuertemente en los factores de riesgo, ya a partir de la presencia de un componente del síndrome metabólico sus valores se ven modificados considerablemente, y son equivalentes a los valores cuando los sujetos tienen más componentes del síndrome.

Por otra parte, se observó que la proporción de niños y adolescentes con alteraciones del metabolismo de la glucosa es de importancia considerable. Por lo anterior, es momento de promover la creación de programas de intervención en nuestra región para evitar que el problema siga avanzando.

La prueba de glucosa en ayuno fue capaz de detectar a un mayor número de sujetos en riesgo. Sin embargo, no fue capaz de detectar alteraciones en todos los sujetos que las tuvieron. Por lo tanto, aplicando la prueba de tolerancia se omitiría a una menor cantidad de sujetos con alteraciones.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que una secuencia a seguir en el ámbito clínico para detectar alteraciones metabólicas podría ser: identificar acumulación de grasa abdominal (CC elevada para la edad y el sexo); detectar presencia de AN, realizar pruebas de lípidos y glucosa en ayuno; y si la glucosa en ayuno resulta alterada (≥ 100 mg/dL) recomendar enfáticamente una prueba oral de tolerancia a glucosa. Esta secuencia sería fácil de aplicar a primera instancia en cualquier consultorio e incluso en los centros escolares, entrenando al personal para medir la CC (de preferencia a nivel de la cicatriz umbilical) y capacitando en la detección de la AN.

Sin embargo, debido a que la prueba en ayuno no fue eficiente para detectar anormalidades metabólicas en todos los sujetos, es recomendable realizar la prueba de tolerancia si el sujeto presenta alteraciones en varios de los factores de riesgo y se está en el ámbito clínico.

REFERENCIAS

- Aguilar-Barrojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. 2005;11(1 y 2):333-338.
- American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care*. 1997;20 Suppl 1:S1-70.
- American Diabetes Association: Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-389.
- American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl1:S5-20.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl1:S42-7.
- American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005 Nov-Dec;13(6):322-7.
- Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakane T, Araki T, Nakazawa S. Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(2):208-13.
- Asayama K, Oguni T, Hayashi K, Dobashi K, Fukunaga Y, Kodera K, Tamai H, Nakazawa S. Critical value for the index of body fat distribution based on waist and hip circumferences and stature in obese girls. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(8):1026-31.
- Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. 2005 Aug 14;2005(3):180-3.
- Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care*. 2004;27(2):547-52.
- Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, Huckling K, Ader M. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 1:16S-19S.
- Blackett PR, Blevins KS, Stoddart M, Wang W, Quintana E, Alaupovic P, Lee ET. Body mass index and high-density lipoproteins in Cherokee Indian children and adolescents. *Pediatr Res*. 2005;58(3):472-7.
- Bog-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B, Melander A, Rastam L. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5(6):379-87.

- Bonet Serra B, Sanchez-Vera I, Cocho Gomez P, Quintanar Rioja A, Bueno Campana M, Espino Hernandez M. Alteraciones relacionadas con el síndrome X y bajos niveles de vitamina E en niños con obesidad y acantosis nigricans. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(2):142-7.
- Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, Korth O, Selberg O, Schrezenmeir J, Muller MJ. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(3):475-83.
- Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, Vierhapper H, Roden M. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in obesity. *Clin Chem*. 2004;50(12):2316-22.
- Brooks NL, Moore KS, Clark RD, Perfetti MT, Trent CM, Combs TP. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):246-58.
- Burrows R, Burgueno M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, Lera L, Albala C. Perfil Metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescents obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Med Chil*. 2005;133(7):795-804.
- Camberos, M. La fuerza de trabajo en una región, Sonora y el municipio de Hermosillo [tesis de Maestría]. México, D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. 1984.
- Caprio S. Definitions and pathophysiology of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 2:S24-5
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(5):633-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology Program Office. Epi info 2002. Database & Statistics Software for Public Health Professionals: Release 2005 Feb 9. Atlanta, Ga: CDC Atlanta.
- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-50.
- Chavez BE, Henry RR. Type 2 Diabetes: Insulin Resistance, Beta Cell Dysfunction, and Other Metabolic and Hormonal Abnormalities. En: Fonseca VA, editora. *Clinical Diabetes*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 21-32.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150(7):667-74.
- Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res*. 2003;11(4):532-40.

- Cisneros-Tapia R, Navarrete FA, Gallegos AC, Robles-Sardin AE, Mendez RO, Valencia ME. Insulin sensitivity and associated risk factors in Mexican children and adolescents. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2546-7.
- Cisneros-Tapia R. Sensibilidad a insulina y factores de riesgo asociados en niños y adolescentes mexicanos [tesis de Maestría]. Hermosillo (Son): Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.; 2004.
- Cruz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, Wachter N, Kumate J. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1451-3.
- Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004;4(1):53-62.
- Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1883-5.
- Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PS. Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr*. 2007 Apr;44(4):257-62.
- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):36-46; quiz 183-4.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, Gonzalez Vergaz A, Calvo Rey C, Alcazar Villar MJ, Diaz Martínez E. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children.] *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):481-90.
- Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2da ed. New York: Oxford University Press; 2005.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
- Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI_(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(3):177-84.
- Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayyeri A, Heshmat R, Ebrahimpour P, Larijani B. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. *Indian J Pediatr*. 2006 Jul;73(7):593-6.

- Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA. Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatric Diabetes*. 2006;7(4):260-266.
- Herd SL, Gower BA, Dashti N, Goran MI. Body fat, fat distribution and serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in African-American and Caucasian-American prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(2):198-204.
- Hermans-Le T, Hermans JF, Piérard GE. Juvenile Acanthosis Nigricans and Insulin Resistance. *Pediatr Dermatol*. 2002;19(1):12-14.
- Hermans-Lé T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):199-203.
- Hirschler V, Aranda C, Calcagno Mde L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(8):740-4.
- Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002;25(12):2353.
- Huang KC, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, Yang WS. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes Res*. 2004;12(1):119-24.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Part 1: Worldwide definition for use in clinical practice (monografía en Internet). Bruselas: International Diabetes Federation; 2005a (accesada 2005 Abr 30). Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf
- Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, Sartorio A, Morabito F, Viberti GC. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):627-33.
- Jensen MD. Is Visceral Fat Involved in the Pathogenesis of the Metabolic Syndrome? *Human Model. Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(Supp 1):20S-24S.
- Jesudason DR, Dunstan K, Leong D, Wittert GA. Macrovascular risk and diagnostic criteria for type 2 diabetes: implications for the use of FPG and HbA(1c) for cost-effective screening. *Diabetes Care*. 2003;26(2):485-90.
- Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1412-6.
- Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*. 2003;36(6):413-20.

- Kortelainen ML, Sarkioja T. Visceral fat and coronary pathology in male adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(2):228-32.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-41.
- Lebovitz HE. Insulin resistance - a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):237-49.
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2006;29(1):51-6.
- Love-Osborne K, Butler N, Gao D, Zeitler P. Elevated fasting triglycerides predict impaired glucose tolerance in adolescents at risk for type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2006;7(4):205-210.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. 1986;60(4):1327-32.
- Maffeis C, Grezzani A, Pietrobelli A, Provera S, Tato L. Does waist circumference predict fat gain in children? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(7):978-83.
- Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle Size by Triglyceride/HDL-Cholesterol Ratio in Non-diabetic, Healthy Subjects without Prominent Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(3):186-191.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):802-9.
- Medline Plus (homepage en Internet). Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina e Institutos Nacionales de Salud; c2006 [actualizada 2006 Mar 01; accesada 2006 Abr 30]. Examen de tolerancia a la glucosa; [aproximadamente 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003466.htm>
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004;50(9):1511-25.
- Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleita J, Giner A, Juste MG, Sarria A, Bueno M. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res*. 2002;34(7):394-9.
- Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):303-10.

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114.
- NCSS Corp, 2005. Number Cruncher Statistical Software versión 2002. Kaysville, Utah: NCSS Corp.
- Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res*. 2005;28(1):51-7.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(3):267-78.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Se estudia la relación entre la obesidad en la adolescencia y la mortalidad en la adultez. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*. 2004;15(2):130-134.
- Patel JV, Lim HS, Hughes EA, Lip GY. Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *J Hum Hypertens*. 2007;21(1):1-4.
- Radikova Z. Assessment of insulin sensitivity/resistance in epidemiological studies. *Endocr Regul*. 2003;37(3):189-94.
- Radman M. The principles of ultrasound use in the assessment of adipose tissue in diabetic patients. *Diabetol Croat [serie en Internet]*. 1998 [accesado 2006 Feb 13];27(3):[aproximadamente 7 p.]. Disponible en: <http://www.idb.hr/diabetologia/98no3-1.html>
- Rattarasarn C. Physiological and pathophysiological regulation of regional adipose tissue in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006;186(2):87-101.
- Reinehr T, Kratzsch J, Kiess W, Andler W. Circulating soluble leptin receptor, leptin, and insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1230-5.
- Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications*. 2006;20(2):121-32.
- Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):1-19; quiz 20-2.
- Semiz S, Ozgoren E, Sabir N. Comparison of ultrasonographic and anthropometric methods to assess body fat in childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(1):53-8.
- Siedel JH: Boehringer Mannheim GmbH. *J Chem Biochem* 19: 838, 1981
- Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(3):154-68.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of

- impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(11):802-10.
- Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1131-58.
- Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR Jr, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res*. 2003a;11(9):1124-30.
- Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol*. 2003 Dec;14(6):555-9.
- Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1009-14.
- Stulberg DL, Clark N. Common Hyperpigmentation Disorders in Adults: Part II. Melanoma, Seborrheic Keratoses, Acanthosis Nigricans, Postinflammatory Hyperpigmentation. *Am Fam Physician*. 2003;68(10):1963-70.
- Sung RY, Yu CC, Choi KC, McManus A, Li AM, Xu SL, Chan D, Lo AF, Chan JC, Fok TF. Waist circumference and body mass index in Chinese children: cutoff values for predicting cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(3):567.
- Tanner JM. Growth at adolescence. 2a. ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1962.
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2526-39.
- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61(2):381-8.
- Wahlefeld AW: Methoden der enzymatischen analyse. En Bergmeyer HV. Verlag C. 1974, p. 1878
- Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, Horlick M, Kotler D, Laferrere B, Mayer L, Pi-Sunyer FX, Pierson RN Jr. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(2):379-84.
- Warnick GR, Albers JJ. Heparin--Mn²⁺ quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol: an ultrafiltration procedure for lipemic samples. *Clin Chem*. 1978;24(6):900-4.
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):264-80.
- World Health Organization. Chronic Diseases and Health Promotion. STEPS Manual. Part 3. Training and Practical Guides. Section 4. Guide to physical measurements (step 2). Geneva, 2006.

- World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. World Health Organization: Geneva, 1999.
- Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int*. 2003;45(6):701-5.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300.